

**Universidade de Lisboa**  
**Faculdade de Farmácia**  
**Departamento de Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica**

**Universidade Técnica de Lisboa**  
**Instituto Superior Técnico**  
**Departamento de Bioengenharia**



# **Produção de co-extrudidos à base de hidroxipropilmetilcelulose para libertação controlada de fármacos**

**Andreia Catarina Parreira Costa Martins Raimundo**

*Mestrado em Engenharia Farmacêutica*  
*Tecnologia Farmacêutica*

2011

## Agradecimentos

Gostaria de apresentar os meus sinceros agradecimentos a todos aqueles que me acompanharam ao longo de todo o meu percurso e me ajudaram a alcançar mais uma etapa.

Ao Professor Dr. João Pinto orientador desta tese, gostaria de agradecer a sua orientação científica, ajuda e atenção dispensada.

Ao Professor Dr. António Almeida, coordenador deste mestrado na faculdade de farmácia, a sua atenção e disponibilidade em me receber.

Ao Professor Dr. Paulo Salústio a sua ajuda, atenção, apoio e disponibilidade.

A todos os meus colegas do laboratório de Tecnologia Farmacêutica, em particular à Andreia Cordeiro, Maria Paisana, Gonçalo Oliveira, Ana Furlanic e Catarina Carvalho, o seu apoio, motivação e ajuda.

Aos alunos de projecto, Tiago Alves, Inês Guerra, Sofia Miranda, pela sua ajuda, apoio, e companheirismo.

Às funcionárias do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica em particular à Dona Fernanda Oliveira, Dona Fernanda Carvalho e Dona Henriqueta Carvalho, pela sua boa disposição e ajuda.

Gostaria também de agradecer à FCT, pelo financiamento dado ao projecto PTDC/CTM/67973/2006 – produção de co-extrudidos contendo nanopartículas de substâncias farmacologicamente activas produzidas por tecnologia de fluidos supercríticos, pois foi a partir do trabalho realizado no âmbito deste projecto que a presente tese se desenvolveu.

Um agradecimento especial à minha família, amigos, e namorado pela sua grande paciência, ajuda, palavras de apoio e encorajamento.

# Índice

Agradecimentos .....	i
Índice .....	ii
Lista de Figuras .....	vi
Lista de Tabelas .....	viii
Lista de Abreviaturas .....	ix
Resumo .....	x
Abstract .....	xii
1 – Introdução .....	14
<b>1.1 Formas farmacêuticas</b> .....	14
1.1.1 Formas farmacêuticas sólidas e o tracto gastrointestinal .....	15
1.1.2 Formas farmacêuticas sólidas mais comuns .....	16
<b>1.2 Tecnologias usadas na produção de formas farmacêuticas</b> .....	18
1.2.1 Granulação via húmida .....	18
1.2.2 Extrusão .....	18
1.2.2.1 Composição dos extrudidos .....	22
<b>1.2.2.1.1 Celulose microcristalina (MCC)</b> .....	23
<b>1.2.2.1.2 Alternativas à celulose microcristalina (MCC)</b> .....	24
1.2.2.2 Defeitos de superfície após a extrusão .....	26
1.2.3 Extrusão por fusão – <i>Hot melt extrusion</i> .....	26
1.2.3.1 Diluentes .....	27
1.2.3.2 Plastificantes .....	28

<b>1.3 Liberação Controlada .....</b>	<b>28</b>
1.3.1 Sistemas de reservatório, osmóticos e de matriz .....	30
1.3.1.1 Sistemas de reservatório .....	30
1.3.1.2 Sistemas osmóticos .....	30
1.3.1.3 Sistemas de matrizes .....	30
<b>1.3.1.3.1 Sistemas matriciais hidrofílicos e mecanismo de liberação .....</b>	<b>33</b>
<b>1.3.1.3.2 Avaliação do entumescimento de formas farmacêuticas .....</b>	<b>36</b>
<b>1.4 Algumas características físicas de formas farmacêuticas sólidas .....</b>	<b>38</b>
1.4.1 Densidade .....	38
1.4.2 Porosidade .....	39
1.4.3 Área de superfície específica .....	39
1.4.4 Propriedades mecânicas .....	40
1.4.4.1 Testes de Flexão .....	40
1.4.4.2 O módulo de Young de elasticidade .....	41
1.4.4.3 Rigidez .....	42
<b>2 - Objectivos do trabalho .....</b>	<b>43</b>
<b>3 - Materiais e Métodos .....</b>	<b>44</b>
<b>3.1 Materiais .....</b>	<b>44</b>
3.1.1 Excipientes .....	44
3.1.2 Fármaco modelo .....	44
<b>3.2 Métodos .....</b>	<b>45</b>
3.2.1 Preparação das massas para a extrusão .....	45

3.2.2 Extrusão de massas húmidas .....	47
3.2.3 Secagem dos laminados .....	48
3.2.4 Análise visual dos laminados .....	48
3.2.5 Medição da espessura, largura e comprimento após a secagem .....	48
3.2.6 Determinação do teor de água nos laminados após a extrusão e a secagem .....	48
3.2.7 Medição da densidade e porosidade dos laminados .....	49
3.2.8 Caracterização mecânica dos extrudidos .....	49
3.2.9 Espessura da camada de gele .....	49
3.2.10 Determinação da libertação do fármaco dos laminados .....	50
<b>4 – Resultados e Discussão .....</b>	<b>51</b>
<b>4.1 Análise Visual .....</b>	<b>53</b>
<b>4.2 Caracterização física dos laminados .....</b>	<b>55</b>
4.2.1 Força de extrusão em estado estacionário .....	55
4.2.2 Densidade e Porosidade .....	59
4.2.3 Alterações na espessura, comprimento e largura dos laminados devido à secagem .....	62
4.2.4 Caracterização Mecânica .....	67
4.2.5 Espessura da camada de gele.....	70
4.2.5.1 Espessura da camada de gele para os laminados 4x4.....	71
4.2.5.2 Análise do efeito dos diferentes tamanhos na espessura do gele formado .....	77
4.2.5.3 Velocidade média de entumescimento .....	83

4.2.6 Testes de dissolução .....	85
4.2.6.1 Testes de dissolução para os laminados de tamanho 4x4 .....	85
4.2.6.2 Perfil de libertação para as formulações de maior massa molecular de polímero(3).....	89
4.2.6.3 Análise da libertação da Cumarina com base no $t_{50}$ .....	91
<b>5 – Conclusões .....</b>	<b>95</b>
<b>6 – Sugestões de trabalho futuro .....</b>	<b>97</b>
<b>7 – Referências Bibliográficas .....</b>	<b>99</b>

## Lista de Figuras

Figura 1.1: Diagrama de um extrusor de pistão. ....	20
Figura 1.2: Perfil de um gráfico força-deslocamento para uma mistura de celulose microcristalina-lactose-água. ....	21
Figura 1.3: Representação esquemática das frentes de movimento, num comprimido parcialmente entumescido após exposição a um meio aquoso. ....	33
Figura 1.4: Estrutura química da hidroxipropilmetilcelulose. ....	34
Figura 1.5: Representação esquemática de uma forma farmacêutica composta por HPMC, durante o processo de entumescimento. Zona 1 (polímero no estado vítreo), zona 2 (zona intermédia) e zona 3 (camada de gele). ....	36
Figura 1.6: Configurações de dispositivo para ensaios de fractura com 3 e 4 pontos de carga. ....	40
Figura 3.1: Estrutura química da cumarina. ....	45
Figura 3.2: Extrusor laminar montado numa prensa mecânica. ....	47
Figura 3.3: Extrudido laminar antes de ser cortado. ....	47
Figura 4.1: Força de extrusão em estado estacionário, em função da massa molecular do polímero (superior), % de HPMC (meio), e tipo de excipiente (inferior). ....	56
Figura 4.2: Valores de densidade (esquerda) e porosidade (direita) para os laminados como função da massa molecular do polímero (superior), % de HPMC (meio) e o tipo de excipiente (inferior). ....	61
Figura 4.3: Variação da dimensão dos extrudidos, espessura (esquerda) largura (meio) e comprimento (direita) como função da massa molecular do polímero (superior), % de HPMC (meio) e tipo de excipiente (inferior). ....	64

Figura 4.4: Resistência à flexão (superior), módulo de Young (meio) e rigidez (inferior) de acordo com a massa molecular do polímero (esquerda), % de HPMC (centro) e tipo de excipiente (direita), para a direção perpendicular (losangulos) e paralela (quadrados) à direção de extrusão. ....	69
Figura 4.5: Espessura da camada de gele de acordo com a viscosidade (da esquerda para a direita) tipo de excipiente (cima para baixo) e percentagem de HPMC para os laminados 4x4. ....	73
Figura 4.6: Espessura da camada de gele que se forma para todas as dimensões dos laminados 3.80C. ....	79
Figura 4.7: Espessura da camada de gele que se forma tendo em conta os diferentes tamanhos de laminados. ....	82
Figura 4.8: Variação na velocidade de entumescimento de acordo com a massa molecular do polímero, percentagem de HPMC, tipo de excipiente e diferentes tamanhos de laminados. ....	84
Figura 4.9: Libertação da cumarina tendo em conta a viscosidade (esquerda para direita), tipo de excipiente (cima para baixo) e percentagem de HPMC para todos os laminados 4x4. ....	86
Figura 4.10: Libertação de cumarina de laminados com vários tamanhos para formulações BC (superior), AC (meio) e ABC (inferior). O gráfico mais à esquerda mostra a libertação para as formulações C. ....	90
Figura 4.11: Valores de $t_{50}$ para todos os parâmetros analisados, massa molecular do polímero (superior esquerda) percentagem de HPMC (superior direita) , tipo de excipiente (inferior esquerda) e diferentes dimensões dos laminados (inferior direita). ....	93



## Lista de Tabelas

Tabela 3.1: Formulações consideradas (fracção em %). .....	46
Tabela 3.2: Designação das dimensões dos laminados usados nos testes de entumescimento e dissolução. ....	48
Tabela 4.1 Resultados da análise visual dos extrudidos. ....	53
Tabela 4.2: Força de extrusão em estado estacionário para as massas produzidas. ....	55
Tabela 4.3: Densidade das matérias-primas usadas. ....	59
Tabela 4.4: Valores de densidade e porosidade para os laminados produzidos. ....	60
Tabela 4.5: Alteração nas dimensões dos extrudidos após secagem (%). ....	63
Tabela 4.6: Resistência à flexão, módulo de Young e rigidez para os laminados caracterizados, para as direcções paralela e perpendicular à extrusão. ....	68
Tabela 4.7: Espessura da camada de gele para os laminados 4x4, em função do tempo, na presença de água. ....	72
Tabela 4.8: Espessura da camada de gele que se formou em função do tempo para todas as dimensões produzidas das formulações 3 na presença de água. ....	78
Tabela 4.9: Tempo correspondente a 50% de libertação de cumarina para os laminados 4x4. ....	92
Tabela 4.10: Tempo correspondente a 50% de libertação de cumarina pelos diferentes tamanhos de laminados produzidos. ....	92

## Lista de Abreviaturas

- FFSO - Formas farmacêuticas sólidas para administração oral
- GIT - Tracto Gastrointestinal
- GMS - Monoestearato de glicerilo
- GRAS - *Generally recognized as safe*
- HLB - Equilíbrio hidrofílico lipofílico
- HME - *Hot-melt extrusion*
- HPMC - Hidroxipropilmetilcelulose
- MCC - Celulose microcristalina
- RMN - Ressonância magnética nuclear
- SA - Substância activa

## Resumo

Neste trabalho foram produzidos extrudidos laminares, por extrusão, a partir de massas húmidas. Diferentes massas moleculares de polímero (hidroxipropilmetilcelulose – HPMC), fracções de HPMC, tipos de excipientes e tamanhos de laminados produzidos foram combinados e considerados no estudo. Misturas de HPMC, lactose, celulose microcristalina, cumarina e água foram usadas.

Os extrudidos foram analisados visualmente, foram também caracterizados quanto à força de extrusão em estado estacionário, densidade, porosidade, resistência à flexão, elasticidade (módulo de Young) e rigidez; também ensaios de entumescimento e dissolução foram realizados. As alterações nas dimensões após o processo de secagem também foram investigadas.

Os laminados com elevadas fracções em lactose (.20BC) apresentaram defeito de *shark skinning*, por outro lado os constituídos por elevadas fracções de HPMC (.60 e .80) apresentaram rugosidade de superfície.

Os resultados obtidos para a força de extrusão mostraram que o aumento da massa molecular do polímero bem como a fracção de HPMC, aumentaram a força de extrusão.

Os valores de densidade aumentaram com o aumento da massa molecular do polímero, a diminuição da fracção de HPMC e a presença de MCC. Uma relação inversa entre a porosidade e a densidade foi registada.

A resistência à flexão, o módulo de Young e a rigidez foram calculados, laminados constituídos por massas moleculares poliméricas superiores, elevadas fracções de HPMC e em que a MCC esteve presente foram os que apresentaram os maiores valores de resistência à flexão, módulo de Young e rigidez.

As dimensões dos extrudidos após secagem foram diferentes das dimensões medidas imediatamente após extrusão. A espessura apresentou uma expansão enquanto o comprimento e largura apresentaram contracção.

Em contacto com a água a HPMC hidrata e entumesce, e nos ensaios foi notado que o aumento da viscosidade, elevadas fracções de HPMC e a presença de MCC

fizeram com que a espessura da camada de gel fosse superior. Foi também analisado o efeito do tamanho dos laminados no entumescimento, e verificou-se que o entumescimento foi superior para laminados maiores.

O entumescimento afectou a libertação de cumarina da matriz polimérica, devido à camada de gel que se formou e que retardou a libertação da substância activa. Assim os laminados de baixa fracção em HPMC, baixa viscosidade e presença de lactose em elevadas fracções foram os que tiveram uma libertação mais rápida da cumarina. As dimensões mais pequenas apresentaram as maiores libertações de substância activa, porém os laminados de maiores dimensões não apresentarem os valores mais baixos de libertação da cumarina.

***Palavras-chave:*** Libertação controlada, cumarina, hidroxipropilmetilcelulose, extrusão laminar, entumescimento.

## Abstract

In this work laminar extrudates by laminar extrusion were manufactured from wet masses. Different polymer molecular weight of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), fractions of HPMC, excipient type and sizes of extrudates were combined and considered in the study. Mixtures of HPMC, lactose (LAC), microcrystalline cellulose (MCC), coumarin and water were used.

Extrudates were analyzed visually, characterized for extrusion force at steady state, density, porosity, bending strength, elasticity (Young modulus) and stiffness; also the swelling behavior and drug release were assed. The changes in the dimensions after the drying process were also investigated.

The laminates of high fractions of lactose (.20 BC) presented *shark skinning* defect, but on the other hand laminates constituted by high fractions of HPMC (.60 and .80) presented surface roughness defect.

According to the extrusion force it was noticed that the increase of the polymer molecular weight and high fractions of HPMC increased extrusion force.

The density values increased with the increasing of the polymer molecular weight, the decrease of HPMC fraction and the presence MCC. An inverse relationship between porosity and density was observed.

The bending strength, Young modulus and stiffness were calculated, laminates with higher molecular weight, higher fractions of HPMC and presence of MCC were the ones that presented the higher values of bending strength, Young modulus and stiffness.

The extrudates dimensions after drying were different from the dimensions measured immediately after extrusion. The thickness showed an expansion while the width and length showed shrinkage.

In contact with water HPMC hydrates and swells and it was found that the viscosity increasing, high fractions of HPMC and the presence of MCC made the thickness of the swollen layer being higher. We also analyzed the effect of the size of

the laminates on the swelling behavior, and it was found that swelling was higher for the larger laminates.

The swelling affected the release of coumarin from the polymeric matrix, due to the gel layer which retarded the release. So the laminates which had lower HPMC fractions, low viscosity and higher lactose content are those with larger releases profiles of coumarin. In smaller dimensions were saw that the release was higher, however in the higher dimensions the release should be inferior to smaller dimensions, but this was not verified.

**Keywords:** Controlled-release, coumarin, hydroxypropylmethylcellulose, laminar extrusion, swelling.

# 1 – Introdução

## 1.1 Formas farmacêuticas

Os medicamentos são usados no diagnóstico, tratamento ou na prevenção de doenças. <sup>[1-2]</sup> São componentes fundamentais tanto da medicina moderna como da tradicional. É essencial que sejam seguros, eficazes, e com qualidade, que sejam prescritos e usados de forma racional. <sup>[2]</sup>

Os medicamentos podem ser veiculados numa forma farmacêutica sólida, semi-sólida, líquida ou gasosa, sendo que as formas farmacêuticas sólidas são as mais usadas na administração oral de fármacos (FFSO), e dentro desta categoria os comprimidos e as cápsulas apresentam um lugar de destaque face a outras formas farmacêuticas. <sup>[1,3-4]</sup>

A via de administração oral é a via mais comum de administração de fármacos que tenham acção ao nível sistémico, sendo que a grande maioria das substâncias activas são administradas por esta via. <sup>[3-4]</sup> A grande preferência por formas farmacêuticas sólidas em vez das líquidas está relacionada com o facto das primeiras permitirem a administração de doses exactas do fármaco. <sup>[3]</sup>

Após a administração oral, as formas farmacêuticas ficam expostas a um conjunto de condições fisiológicas no tracto gastrointestinal (GIT), o que faz com que a compreensão deste, bem como da sua acção sobre a substância activa (SA) seja de grande importância. <sup>[3-7]</sup>

Devido a estas considerações existem numerosos estudos que investigam a utilização de polímeros no revestimento de formas farmacêuticas sólidas para modificar ou controlar a libertação da SA ao nível do GIT assim, com a aplicação destes revestimentos o fármaco pode ser disponibilizado no local de absorção/acção sem sofrer degradação ou causar irritação ao nível da mucosa, como acontece com fármacos com absorção ao nível do estômago. <sup>[6-7]</sup>

O primeiro ambiente encontrado pela SA é constituído por condições ácidas e enzimáticas, que podem ser suficientes para a hidrolisar ou degradar, contudo também devem ser feitas considerações aos efeitos de irritação da mucosa gástrica

causados pela mesma. <sup>[3, 6-7]</sup> Uma vez passado o estômago, a SA alcança o intestino delgado, que é o local onde se dá a absorção da maioria dos fármacos, devido à elevada vascularização e grande superfície de absorção da sua mucosa. <sup>[3-4, 6]</sup>

### **1.1.1 Formas farmacêuticas sólidas e o tracto gastrointestinal**

Após uma breve permanência na boca, a forma farmacêutica passa através do esófago para o estômago, e deste para o intestino delgado, onde ocorre predominantemente a absorção da SA. <sup>[3-4, 8]</sup>

O estômago apresenta características fisiológicas de elevada importância, trata-se de um órgão bastante importante do tracto digestivo fracamente vascularizado que funciona como um reservatório temporário para os alimentos, contraindo-se ritmicamente (movimentos peristálticos) e misturando-os com os enzimas. As células que cobrem a superfície gástrica secretam três substâncias importantes: muco, ácido clorídrico e pepsinogénio – precursor da pepsina, um enzima que fracciona as proteínas. O muco que cobre as células do estômago protege-as de danos que a elevada acidez e a presença de enzimas poderiam causar. O suco gástrico é composto por HCl, pepsinogénio e mucina. O HCl proporciona o ambiente ácido necessário para a pepsina clivar as proteínas. A elevada acidez do estômago também actua como barreira contra as infecções, uma vez que impede a propagação da grande maioria das bactérias. <sup>[9-10]</sup>

O conteúdo gástrico abandona o estômago, com uma velocidade que é proporcional ao seu volume. Para pequenos volumes, existe um tempo de latência antes da sua saída, assim há a necessidade da ingestão de alguma quantidade de líquido quando o paciente está a ser medicado, uma vez que a velocidade de esvaziamento gástrico é favorecida. Porém a ingestão concomitante de substâncias viscosas ou gorduras, irá reduzir a velocidade de esvaziamento do estômago. A velocidade de esvaziamento gástrico pode ser também influenciada por factores como o tipo e o nível calórico do alimento ingerido, o seu volume, pressão osmótica, pH e a capacidade tamponante, temperatura e também a idade e o estado de saúde do indivíduo. <sup>[3,11]</sup>



O estômago liberta o seu conteúdo (quimo) no duodeno, o primeiro segmento do intestino delgado. O quimo entra no duodeno através do esfíncter pilórico, em quantidades que o intestino consiga digerir, sendo que o esvaziamento gástrico deve parar quando esta porção do intestino fica completa. Os enzimas pancreáticos e a bÍlis provenientes do fÍgado chegam ao duodeno, e contribuem grandemente para a digestão e absorção de substâncias, nomeadamente fármacos. O peristaltismo auxilia a digestão e a absorção, uma vez que a libertação de pequenas quantidades de enzimas vão digerir as proteínas, gorduras e açúcares. A consistência do conteúdo intestinal varia gradualmente à medida que avança no intestino delgado. No duodeno é secretada água, que dilui a acidez do quimo, que à medida que avança para a porção inferior do intestino delgado, torna-se mais líquido devido não só à adição de água como também muco, bÍlis e enzimas pancreáticos. <sup>[9-10]</sup> O pH do conteúdo intestinal aumenta a partir do duodeno, onde o pH ronda 4.9-6.4, para o Íleo onde é cerca de 6.5-7.4, alcançando valores entre 5.5-7 no cólon. <sup>[3-4,12-13]</sup>

A área do intestino delgado mais adequada à absorção é o duodeno-jejuno. <sup>[3, 12]</sup> No que diz respeito ao revestimento duodenal, tem-se uma primeira parte lisa, mas o resto tem vilosidades e microvilosidades que aumentam bastante a área de superfície, permitindo assim uma maior e mais eficaz absorção. A parede intestinal também liberta muco e água, que ajuda na dissolução dos fragmentos digeridos e também na lubrificação do intestino. A parede intestinal tem uma alta vascularização, que permite o transporte dos elementos absorvidos para o fÍgado através da veia porta-hepática. <sup>[9]</sup> Também devido a este facto, os fármacos administrados por via oral podem ser metabolizados pelo fÍgado, chamado efeito de primeira passagem, antes de alcançarem a circulação sistémica. Este processo tem importantes implicações na biodisponibilidade da substância activa. <sup>[11]</sup>

### **1.1.2 Formas farmacêuticas sólidas mais comuns**

Anteriormente foi referido que os comprimidos e as cápsulas são as formas farmacêuticas sólidas mais comumente recomendadas e utilizadas.

De acordo com a Farmacopeia Portuguesa IX *“os comprimidos são preparações sólidas contendo uma ou mais substâncias activas, geralmente obtidos por compressão*

*de um volume constante de partículas. Podem ser engolidos ou mastigados, dissolvidos em água ou quebrados antes da administração ou permanecer na boca para libertar a substância activa. Frequentemente à substância activa são adicionados excipientes como diluentes, ligantes, desintegrantes, lubrificantes, entre outros, que são requeridos para obter a forma farmacêutica, e que podem modificar o seu comportamento no tracto gastrointestinal”.* <sup>[3,5,11]</sup> Os comprimidos têm um grande número de vantagens, que incluem a precisão de dose, maior conservação do que as soluções, rápida preparação, facilidade de produção, apresentação estética e um pequeno volume. <sup>[3,5,11]</sup> Por outro lado, e segundo a Farmacopeia Portuguesa IX, *“as cápsulas são preparações sólidas que consistem num invólucro gelatinoso rijo ou mole, com forma e capacidade variáveis, e contendo uma dose de substância activa. O invólucro consiste em gelatina ou outros materiais cuja consistência pode ser ajustada, adicionando, por exemplo glicerina ou sorbitol. Outros excipientes tais como tensioactivos, opacificantes, conservantes antimicrobianos, edulcorantes, aromatizantes e corantes podem ser adicionados”.* <sup>[3,11]</sup>

As cápsulas e os comprimidos protegem os fármacos da acção da luz, ar e humidade e são bastante utilizadas na administração de fármacos aos pacientes. As cápsulas devido à elasticidade do seu invólucro permitem uma administração mais fácil, mais ainda, devido à combinação de substâncias, algumas delas incompatíveis, mascaram gostos e odores desagradáveis, podem ser preparadas com grande facilidade e precisão de dosagem, ocupam um pequeno volume e têm uma boa estabilidade física, química e microbiológica. <sup>[3,11]</sup>

Assim e tendo em conta que as formas farmacêuticas sólidas são as mais recomendadas e usadas, produziu-se uma forma farmacêutica sólida, laminados, que tal como os comprimidos e as cápsulas resultam de compressão, e são formas farmacêuticas que permitem um ajustamento mais exacto da dose a administrar e que podem ser ou não revestidos.

## **1.2 Tecnologias usadas na produção de formas farmacêuticas**

O desenvolvimento de formas farmacêuticas envolve o *design* de um produto com um perfil de qualidade e processo de produção estabelecidos. <sup>[14]</sup>

Geralmente, os processos de produção de comprimidos envolvem compressão directa, granulação via húmida, via seca (utilizando por exemplo compactadores de rolos ou compactos/pastilhões), ou granulação por fusão. A produção de grânulos envolve processos de extrusão-esferonização, granulação por aspersão, secagem por aspersão e congelamento por aspersão. <sup>[6,14]</sup>

### **1.2.1 Granulação via húmida**

A granulação por via húmida é um processo amplamente usado na indústria farmacêutica, face à compressão directa, pois fornece um melhor controlo da uniformidade de teor da SA – realizados de acordo com os testes presentes na Farmacopeia - bem como da densidade e compactação para elevadas percentagens de SA, elimina a tendência de segregação da SA e as baixas propriedades de fluxo dos pós durante o processo, sendo que uma grande parte dos excipientes, que estão disponíveis no mercado, não é directamente compressível não podendo ser por isso aplicados no processo de compressão directa. Estes factores fazem então com que a compressão directa não seja tão usada mesmo apresentando também bastantes vantagens como a simplicidade e economia do processo. <sup>[3,15-17]</sup>

A granulação via húmida é um processo que ocorre em um dos três tipos de sistemas de granulação: granuladores de leito fluidizado ou misturadores de alto ou baixo corte. <sup>[3,15-17]</sup>

### **1.2.2 Extrusão**

A extrusão é uma tecnologia que tem sido desenvolvida continuamente e com grande aplicação em várias indústrias. <sup>[18-20]</sup> Esta tecnologia é aplicada nas indústrias de plásticos e borracha, onde é considerada um dos processos de produção mais importante, pois face ao processo de molde por injeção de plástico o produto produzido tem uma estrutura mais rígida podendo ser sujeito a pressões superiores

sem que a sua estrutura seja deformada. <sup>[19,21-24]</sup> A extrusão é também aplicada nas indústrias de cerâmica, indústria nuclear para produzir extrudidos para os reactores nucleares, alimentar (cereais) e alimentação animal como meio de produzir rações em *pellets*. <sup>[19,21-23,25]</sup> Na indústria farmacêutica é aplicada na produção de uma variedade de formas farmacêuticas, tais como supositórios e implantes; apesar de todas estas aplicações a mais importante é a produção de grânulos ou *pellets* de tamanho, forma e densidade uniformes, contendo uma ou mais substâncias activas. <sup>[19,25-26]</sup>

As principais diferenças entre um extrusor de polímeros, como plásticos e um extrusor usado na indústria farmacêutica são as partes de contacto, pois estas devem satisfazer os requisitos regulamentares associados à indústria farmacêutica. <sup>[27]</sup> As partes de contacto não podem reagir, ceder ou absorver constituintes; o equipamento está configurado para a limpeza e validação de requisitos previamente estipulados. <sup>[27]</sup> Para além disto, as operações realizadas são praticamente idênticas entre os processos. <sup>[27]</sup>

Entre os processos de produção de *pellets* o processo extrusão-esferonização é a técnica mais comum, porque é uma tecnologia de processamento simples e rápida, e encontra-se muito bem documentada. <sup>[24,28-44]</sup>

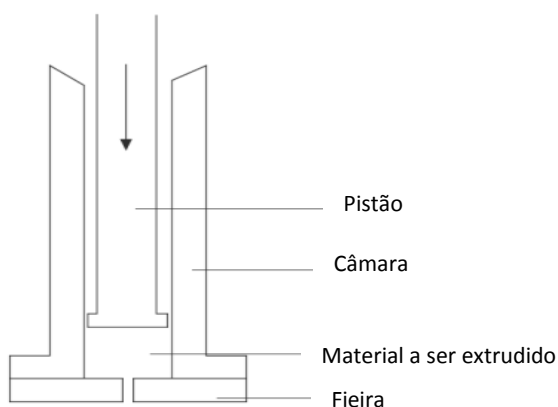
O processo de extrusão-esferonização foi desenvolvido inicialmente por Nakahara em 1966, mas somente em 1970 na sequência das publicações de Reynolds, Conine e Hadley foi aceite pela indústria farmacêutica. <sup>[24,29-31,34,45]</sup> No processo as matérias-primas são obrigadas a passar através de uma fieira, resultando num produto de forma e densidade uniforme. <sup>[19,20,24,40]</sup>

O processo de extrusão pode ser categorizado como extrusão de pistão ou extrusão de parafuso, tendo em conta o mecanismo de transporte do material até à fieira, mas também com base nas propriedades da matéria-prima, o processo de extrusão pode ser classificado como extrusão húmida ou extrusão por fusão. Na extrusão húmida, o material torna-se mais fluido pela adição de solventes, antes do processamento. Em alternativa, a extrusão por fusão é isenta de solventes, o material está geralmente no estado sólido e o calor é usado para fluidizar os materiais. <sup>[27]</sup>

Os extrusores podem ser classificados de acordo com o *design* da fieira através da qual o material é forçado, sendo a sua escolha feita com base nos requisitos principais do extrudido. <sup>[19,28,31,34,46]</sup> A literatura descreve vários tipos de extrusores,

extrusor de parafuso-sem-fim ou parafuso de Arquimedes, sendo que este tipo de extrusor pode operar de forma radial ou axial tendo em conta o posicionamento do parafuso à placa de extrusão; extrusor de cesto, extrusor de tamis, extrusor de rolos e extrusor de pistão. [19,28,31,34,38,41,46-48]

O último tipo de extrusor referido foi utilizado na produção dos laminados. Este extrusor desenhado por Benbow e Ovenston opera num sistema pré-cheio e não-contínuo e é usado para extrusão à escala experimental e laboratorial (Figura 1.1). [19,33-34] O princípio deste extrusor baseia-se num pistão que empurra a massa, sob pressão, através da fieira montada no fundo da câmara de extrusão. [19,27,28,31] O pistão está ligado a uma célula de carga e o deslocamento é monitorizado por um transdutor de deslocamento, podendo o *output* (força de extrusão e o deslocamento do pistão na produção do extrudido) ser registado por um registador bidimensional de gráficos X-Y ou por um computador. [19,33,40-41,49,50]



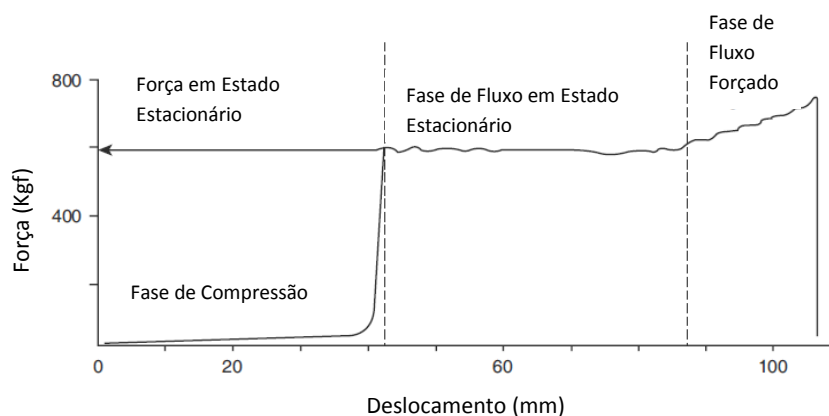
**Figura 1.1 : Diagrama de um extrusor de pistão.** [19]

O processo de extrusão a húmido tem início com uma etapa preliminar em que pós (substância activa e excipientes) são misturados em misturadores de corte reduzido. [19,34,41] Após o período de mistura, o líquido de granulação é adicionado, obtendo-se no final uma massa plástica coesa que se deverá manter homogénea durante a extrusão. [19,25,28,30-32,34,41] A evaporação do líquido de granulação ao longo de todo o processo deve ser evitada de forma a não comprometer as propriedades da massa húmida. [19,28]

A extrusão, propriamente dita, começa com o enchimento da câmara de extrusão com a massa húmida (entre 50-100g) que deve possuir fluidez inerente,

permitindo que flua durante a extrusão e tenha propriedades lubrificantes à medida que passa pela fieira. <sup>[19,31-32]</sup> A massa é comprimida e compactada ao ser forçada a passar através da fieira, que determinará a forma que a massa húmida tomará ao transformar-se num extrudido. <sup>[31]</sup> O extrudido produzido deve manter-se não adesivo e reter um grau de rigidez para que a forma imposta pela fieira se mantenha. <sup>[19,32]</sup>

Durante o processo de extrusão, um gráfico X-Y, (Figura 1.2) mostra tipicamente três fases: uma fase de compressão onde o material é consolidado com apenas a aplicação de uma pressão com o pistão, o que resulta num grande deslocamento e numa pequena alteração da força; no final desta fase, a pressão aplicada à massa aumenta até ser suficientemente elevada para que o material comece a fluir, e a próxima tem início. Durante a fase de fluxo em estado de estacionário, a força mantém-se constante à medida que o deslocamento aumenta. A última etapa chamada de fluxo forçado é causada pela proximidade da ponta do pistão com a fieira, o que conduz a um aumento gradual da força de extrusão com o deslocamento, devido à alteração do fluxo laminar em turbulento. Assim, pela análise do gráfico X-Y é possível identificar o tipo de fluxo e as forças envolvidas. <sup>[19, 29, 49,51]</sup>



**Figura 1.2: Perfil de um gráfico força-deslocamento para uma mistura de celulose microcristalina-lactose-água. <sup>[19]</sup>**

Após a extrusão, os extrudidos podem ser processados ou através do corte e secagem originando grânulos ou por esferonização que conduz a grânulos esféricos que depois são secos. <sup>[19-20,42]</sup> Sobre os processos de secagem de grânulos contendo MCC, produzidos por esferonização, é referido que os métodos de secagem podem ter ou não influência na diminuição do tamanho dos grânulos. A secagem quer seja por

microondas ou por liofilização evita a contracção dos grânulos e diminui a sua resistência, uma vez que a porosidade será maior. Os que são secos por métodos de secagem mais comuns, como o uso de estufa ou desidratação utilizando sílica-gele, terão uma contracção que será tanto maior quanto maior for a fracção de MCC na formulação, o que implica menor porosidade e uma maior resistência dos grânulos secos. <sup>[44,52]</sup>

#### **1.2.2.1 Composição dos extrudidos**

O conteúdo típico de uma mistura de extrusão consiste numa substância activa, excipiente que confira as propriedades que a massa húmida necessita para ser extrudida (MCC), e num líquido aglutinante. <sup>[19]</sup>

O papel do aglutinante é aumentar a coesão e lubrificação entre as partículas e também influenciar o perfil de libertação da substância activa. <sup>[42,53]</sup> O aglutinante usado mais frequentemente é a água mas misturas hidro-alcoólicas ou uma solução com polímeros podem também ser usadas. <sup>[19,25-26,28-29,31,54]</sup> O conteúdo líquido da massa húmida bem como a sua distribuição são altamente críticos para o resultado final e devem ser controlados para que a produção dos extrudidos possua as características ideais. <sup>[19,26]</sup> Durante a extrusão a pressão exercida na fase líquida pode fazer com que esta se mova mais depressa face ao conjunto de partículas (fase sólida), dando origem à variação no conteúdo do líquido e, consequentemente, problemas no processamento podem ocorrer. <sup>[25-26]</sup> As regiões de inferior teor de líquido são mais rígidas e requerem maior pressão na extrusão, porém se este teor for muito elevado, a migração do líquido será tão rápida que este se separa da massa e as características do produto serão difíceis de controlar. <sup>[25-26,55]</sup> O fenómeno da migração da fase líquida pode ser minimizado/evitado seleccionando adequadas razões de velocidade/pressão de extrusão, aumentando a viscosidade do líquido, ou desenvolvendo formulações de baixa permeabilidade. <sup>[26]</sup>

Além dos constituintes referidos a inclusão de tensioactivos não-iónicos hidrofóbicos ou hidrofílicos podem ser usados na formulação de pastas a serem processadas por extrusão-esferonização. <sup>[49,56]</sup> Por exemplo a carboximetilcelulose de sódio (6-8%) foi usada em formulações de MCC PH101, água e elevada percentagem

de substância activa porque estas não podiam ser extrudidas sem a adição desse composto à formulação. <sup>[45]</sup>

#### **1.2.2.1.1 Celulose microcristalina (MCC)**

Devido às propriedades físicas distintas (área de superfície, porosidade, capacidade de retenção da água), a MCC apresenta-se como um excipiente incontornável em formulações sujeitas a processamento por extrusão-esferonização. <sup>[26,32,34,39-40,43,45-47,50,52,54,57-62]</sup> A função da celulose microcristalina é dupla, concede à massa húmida características reológicas apropriadas conferindo-lhe um grau de plasticidade que lhe permite ser facilmente extrudida, e também controla o movimento da água através da massa húmida durante a extrusão, restringindo a separação da água da parte sólida, um fenómeno que pode ocorrer durante a extrusão. <sup>[19,34,36,37,39,40,41,43,52,55,59,61]</sup> As suas funções estão largamente dependentes da sua grande área de superfície (130-270m<sup>2</sup>/g) e da elevada porosidade interna. <sup>[19, 37,52, 63]</sup>

A MCC quando misturada em fracções adequadas com a substância activa, actua como um esponja molecular para a água que é adicionada à formulação, formando assim a referida massa plástica. <sup>[31,37,40-41,50,57]</sup> Estudos sobre a densidade da MCC matéria-prima usando picnómetros de hélio, mostraram que devido à sua capacidade de retenção de água, aquando da exposição desta à atmosfera, os valores estabelecidos na literatura para a densidade, entre 1.512 e 1.668g/cm<sup>3</sup>, não eram obtidos. <sup>[50,63]</sup>

Os *pellets* produzidos com MCC não se desintegram facilmente devido à sua insolubilidade, resultando numa libertação controlada da SA, assim a MCC é bastante adequada para sistemas de libertação controlada e não deverá ser aplicada a sistemas de libertação imediata com fármacos de baixa solubilidade. <sup>[39]</sup> Algumas desvantagens da MCC têm sido apontadas por alguns autores, nomeadamente a falta de desintegração para SAs de baixa solubilidade, o que resulta numa libertação prolongada desta, a adsorção da SA nas suas fibras o que pode também influenciar a libertação da SA, e também a decomposição de fármacos, na sua presença, foi registada (ranitidina, por exemplo). <sup>[32,35,39,50,52,55,59-61,64]</sup>



#### **1.2.2.1.2 Alternativas à celulose microcristalina (MCC)**

Devido às desvantagens mencionadas anteriormente algumas alternativas à MCC são sugeridas, com o intuito de ultrapassar ou minimizar as desvantagens apontadas para a MCC, porém atenção tem de ser dada as propriedades reológicas que as massas húmidas a serem processadas por extrusão-esferonização têm de apresentar.

Para ultrapassar algumas das limitações referidas, várias opções estão disponíveis, incluindo a incorporação de excipientes solúveis em água, tensioactivos ou desintegrantes, o uso misturas hidro-alcoólicas em vez de água como agente molhante, modificação da proporção de diluente e fármaco e ainda a substituição total ou parcial da MCC por outro excipiente. <sup>[52,60-61]</sup>

A utilização de polissacarídeos, como o quitosano (polianiónicos) e o alginato de sódio (policatiónico) como uma alternativa à MCC foram referidos na produção de *pellets* de acetaminofeno por extrusão-esferonização em extrusor de pistão. <sup>[39,41]</sup> Estes compostos são também uma forma de reduzir os custos de produção, devido à sua abundância na natureza e baixo preço. <sup>[39,41]</sup> O quitosano é um composto biodegradável proveniente de uma fonte natural, não é tóxico e é biocompatível, funciona como um promotor da absorção por aumentar o tempo de residência das formas farmacêuticas ao nível das mucosas devido às suas capacidades bioadesivas, inibe os enzimas proteolíticos, é degradado pela microflora do cólon e devido a isto poderá ser usado em comprimidos revestidos e com acção específica ao nível do cólon. <sup>[39,58,65]</sup> O alginato de sódio com excipiente único ou usado em combinação com o quitosano, por forma a formar um complexo poli-electrolítico, foi usado na produção de *pellets*, usando como líquido aglutinante a solução tampão *McIlvaine*, em extrusor de pistão, porém as quantidades incorporadas não foram além dos 2% e os *pellets* continham MCC na sua composição. <sup>[39,41]</sup> Com base nestes trabalhos a produção de *pellets* de acetaminofeno com quitosano e alginato por extrusão-esferonização foi realizada tendo água como líquido de granulação e sem inclusão de MCC. <sup>[39,41]</sup>

O k-carrageno, um polissacárido, também foi sugerido para a substituição da MCC em processos de produção de *pellets* de acetaminofeno por extrusão-esferonização. Os *pellets* produzidos com MCC e os *pellets* produzidos com k-

carrageno foram sujeitos a ensaios de dissolução e desintegração. Dos resultados dos testes os autores verificaram que os *pellets* de k-carrageno apresentavam uma libertação mais rápida da SA face aos *pellets* de MCC, sendo a sua completa dissolução e desintegração verificada em menos de duas horas, enquanto a dissolução e desintegração dos *pellets* de MCC até as 24 horas não foi registada. <sup>[35]</sup>

O monoestearato de glicerilo (GMS) foi usado na produção de grânulos por extrusão-esferonização, sem a incorporação de MCC, e foi notado as formulações compostas por GMS apesar de requerem menos quantidade de água na formulação têm perfis de força de extrusão e descolamento do pistão semelhantes, face às formulações em que o GMS é substituído por MCC. <sup>[40,55,66]</sup> A redução da quantidade de água necessária para assegurar um processo satisfatório, pode ser benéfica, nomeadamente quando a SA é sensível à quantidade água e à quantidade de energia térmica que é necessária para a evaporar. <sup>[55]</sup> A velocidade de libertação da SA a partir de formas farmacêuticas que contenham GMS está mais perto de um perfil de libertação imediata, do que controlada, sendo uma boa alternativa, tal como o k-carrageno, para casos de SA de baixa solubilidade. <sup>[40,55]</sup>

Ao longo de vários anos várias alternativas de derivados da celulose têm sido propostos como alternativa à MCC. O uso de hidroxipropilmetilcelulose e hidroxietilcelulose foi proposto por Chatlapalli e Rohera como principais excipientes, face à MCC, usando álcool isopropílico em vez de água como agente molhante, na produção de *pellets* por extrusão-esferonização. <sup>[59]</sup> Foi também sugerido que a formulação de massas para obtenção de *pellets* por extrusão-esferonização fosse à base de ciclodextrinas nomeadamente  $\beta$ -ciclodextrina e MCC (8:1), ou unicamente  $\beta$ -ciclodextrina, ou pectina. <sup>[59]</sup> O amido em combinação com dextrinas ou como excipiente único produz bons resultados, e as formulações requerem uma quantidade de agente molhante inferior às formulações com MCC. <sup>[59,61]</sup>

A celulose em pó é uma alternativa atraente à MCC, como excipiente único na libertação rápida de SAs pouco solúveis como é o caso da furosemida, incorporada em *pellets* produzidos por extrusão-esferonização, tendo em atenção que as propriedades mecânicas, o tamanho e distribuição de tamanhos dos *pellets* são menos adequadas do que os produzidos com MCC. <sup>[52,60-61]</sup> Também a hidroxipropilmetilcelulose pouco substituída, hidroxipropilcelulose e hidroxietilcelulose, ácido pectínico, quitosano, k-

carrageno, polivinilpirrolidona, óxido de polietileno combinado com metoxipolietilenoglicol, caolino, amido de milho, formulações contendo dois ou mais dos componentes sulfato de bário, monoestearato de glicerilo e/ou lactose são sugeridos por vários autores na libertação imediata de fármacos pouco solúveis. [52,61,62]

#### **1.2.2.2 Defeitos de superfície após a extrusão**

Um extrudido deve ter uma superfície lisa, pois a presença de imperfeições pode causar a quebra no processamento que se segue, ou até mesmo causar uma libertação desigual do fármaco. [19,28,31] As variáveis que mais influenciam a superfície dos extrudidos são a velocidade de extrusão utilizada, a geometria da fiação e também a formulação das massas. [19,25]

O maior problema registado chama-se *shark-skinning* em que os extrudidos afectados apresentam distorções uniformes na superfície, com “cortes” perpendiculares à direcção de extrusão. [19,67] Casos extremos podem mesmo resultar na completa fragmentação do extrudido, aquando do processamento. [19] O *shark-skinning* é causado por tensões não compensadas nos materiais à medida que estes emergem da fiação. [67] Casos menos severos de *shark-skinning* são reportados como rugosidade de superfície. [19,67]

A qualidade do produto é também influenciada pela velocidade de extrusão, que à medida que aumenta, aumentam também as imperfeições. [28,31,47,67] Autores referem que defeitos de superfície podem ser reduzidos pelo uso de tensoactivos com elevado valor de equilíbrio hidrofílico-lipofílico (HLB), bem como pelo uso de lubrificantes externos. [28,67]

#### **1.2.3 Extrusão por fusão – *Hot melt extrusion***

A extrusão por fusão (HME) é uma das tecnologias mais usadas na indústria dos plásticos desde a segunda metade do séc. XIX, e está a ter cada vez mais atenção por parte da indústria farmacêutica, uma vez que é uma alternativa bastante atractiva face aos métodos de processamento tradicionais oferecendo várias vantagens. [6,27,38, 68-70]

Durante a HME os polímeros fundidos podem funcionar como aglutinantes e actuar como depósitos de SA, e/ou retardantes da libertação da SA após o arrefecimento e solidificação da forma farmacêutica. A possibilidade de ser um processo que não utiliza solventes o que reduz o número de passos, eliminando o tempo de secagem, é bastante favorável face a outras técnicas que usam solventes, por ser um processo anidro evita as possíveis degradações por hidrólise. <sup>[6,27,68]</sup> Adicionalmente não existem requerimentos específicos no que diz respeito à compressibilidade dos materiais usados nas formulações. <sup>[68]</sup>

A HME é um processo em que as matérias-primas devem ser capazes de se deformar facilmente dentro do extrusor, por acção do calor, e solidificar após a saída. <sup>[27]</sup> Durante este processo e após um curto período dentro da câmara de extrusão, a massa polimérica fundida é forçada por um parafuso rotativo, sob alta pressão, através de uma fieira para produzir um produto de alta densidade e uniformidade. <sup>[6,68]</sup>

A HME requer um polímero que possa ser processado a temperaturas relativamente baixas, devido à sensibilidade térmica de muitas SAs, sendo que todos os componentes da formulação devem ser termicamente estáveis na gama de temperaturas usadas. <sup>[27]</sup> Este requisito por vezes pode limitar a aplicação desta técnica, mas devido a novas técnicas e especificações dos equipamentos, a lista de SAs que podem ser usadas é cada vez maior. <sup>[27]</sup>

Vários autores têm demonstrado que a HME é uma tecnologia viável para preparar vários sistemas de veiculação de fármacos, incluindo grânulos, *pellets*, comprimidos de libertação prolongada bem como sistemas de aplicação transdérmica e transmucósica do fármaco (filmes). <sup>[27,38,68]</sup> As formas farmacêuticas produzidas por HME são misturas complexas de activos e excipientes funcionais, que podem ser classificados como diluentes, plastificantes, modificadores de libertação da SA, antioxidantes, lubrificantes e aditivos diversos. <sup>[27,38]</sup>

#### **1.2.3.1 Diluentes**

A substância activa está incorporada numa formulação de diluentes muitas vezes composta por uma ou mais substâncias "fundíveis" e outros excipientes

funcionais. A substância fundível é geralmente um polímero ou uma cera de baixo ponto de fusão. <sup>[27,38]</sup>

Fazem parte dos diluentes compostos como sejam a HPMC e a MCC, a lactose, quitosano, goma xantana e ágar. <sup>[27,71]</sup>

### **1.2.3.2 Plastificantes**

Os plastificantes são normalmente substâncias de baixa massa molecular que actuam nos polímeros de forma a torná-los mais flexíveis e maleáveis aquando do processo de HME. <sup>[27]</sup> O uso de diluentes exige a incorporação de um plastificante, na formulação, para melhorar as condições de processamento durante a produção da forma farmacêutica ou as propriedades físicas e mecânicas do produto final. <sup>[27]</sup>

Com exemplo de plastificantes têm-se os ésteres de citrato, ésteres de ácidos gordos, derivados do glicol e vitamina E D- $\alpha$ -tocoferol polietileno glicol 1000 succinato. <sup>[27]</sup> Os plastificantes devem ter uma boa eficiência, compatibilidade e estabilidade polímero-plastificante. <sup>[27]</sup> Esta categoria de excipientes influencia a força tensil da forma farmacêutica bem como a sua elasticidade. <sup>[27]</sup>

## **1.3 Liberação Controlada**

As formas farmacêuticas sólidas usadas na administração oral (FFSO) podem ser classificadas de acordo com a libertação da substância activa em convencionais ou de libertação modificada. <sup>[1,3,72]</sup> As FFSO de libertação convencional são desenhadas para que após a administração o fármaco se liberte rapidamente, enquanto as FFSO de libertação modificada são desenhadas para modular a libertação do fármaco, atrasando e/ou prolongando a sua libertação. <sup>[1,3,72-75]</sup> Estas formas farmacêuticas ganharam importância generalizada e oferecem muitas vantagens, incluindo administrações menos frequentes em comparação com as formas convencionais aumentando a aderência do paciente ao tratamento, reduzem as flutuações na concentração sanguínea evitando níveis sub-terapêuticos ou tóxicos, reduzem os efeitos colaterais adversos e melhoram a tolerabilidade, reduzem os custos de saúde e evitam as tomas à noite. <sup>[1,3,65,73-77]</sup>

Várias tecnologias podem ser consideradas para promover a liberação gradual do fármaco veiculado numa FFSO e a possibilidade de usar sistemas monolíticos ou multi-particulados aumenta a versatilidade de aplicação. <sup>[1,66]</sup> Enquanto nos sistemas monolíticos a dose não está dividida, nos sistemas multi-particulados o fármaco está dividido em várias subunidades de liberação na forma de grânulos ou *pellets* que podem ser incorporados em cápsulas de gelatina dura ou em formas compressíveis (comprimidos). <sup>[1,76,78]</sup>

O uso de um sistema multi-particulado em detrimento de um sistema monolítico foi proposto, após demonstração de que as unidades do primeiro são capazes de atingir o cólon de maneira mais rápida e de serem retidas por um longo período de tempo. Devido ao menor tamanho das partículas dos sistemas multi-particulados em comparação com os monolíticos, os sistemas multi-particulados são capazes de se dispersar mais facilmente através do tracto gastrointestinal, promovendo uma absorção mais uniforme e segura do fármaco. Estes sistemas são menos propensos a causar irritação local, devido à sua melhor distribuição no local de acção. As SAs em sistemas multi-particulados apresentam um comportamento farmacocinético mais reprodutível do que as presentes em sistemas monolíticos. Após a desintegração que ocorre em poucos minutos, muitas vezes até mesmo segundos, as subunidades individuais passam rapidamente pelo GIT. Se o revestimento de um comprimido entérico monolítico for danificado, a dose completa da SA será libertada para o estômago, onde pode causar dor, úlcera ou eficácia reduzida, dependendo da razão do revestimento. No caso de se tratar de um comprimido monolítico de liberação modificada e ocorrerem danos no seu revestimento isto pode levar a um aumento brusco da dose resultando em efeitos colaterais adversos. Por outro lado, nas formas farmacêuticas multi-particuladas, as características de liberação são incorporadas em cada subunidade e qualquer dano no revestimento afectará apenas a subunidade envolvida, a qual representa uma pequena parte da dose total, reduzindo a probabilidade de problemas de segurança. <sup>[1,78-79]</sup>

Em relação às tecnologias de formulação de fármacos para liberação modificada têm-se os sistemas osmóticos, de reservatório e de matriz. <sup>[1,80]</sup>

### **1.3.1 Sistemas de reservatório, osmóticos e de matriz**

#### **1.3.1.1 Sistemas de reservatório**

Nestes sistemas, um reservatório que contém o fármaco é revestido por uma membrana polimérica, que por dissolução permite a libertação do fármaco. <sup>[1-72]</sup> Outro tipo de sistemas de reservatório consiste na preparação de formas farmacêuticas que contêm camadas alternadas de SA e de um polímero solúvel. Assim o fármaco será libertado à medida que o polímero se dissolve. <sup>[1-72]</sup>

#### **1.3.1.2 Sistemas osmóticos**

As bombas osmóticas são sistemas que utilizam a pressão osmótica para modular a libertação do fármaco. A forma farmacêutica é composta por um núcleo revestido por uma membrana semipermeável que tem um orifício feito a laser. Após a administração da forma farmacêutica o solvente penetra no núcleo (devido ao agente osmótico) aumentando a pressão interna e isso conduz à libertação do fármaco pelo orifício da membrana. <sup>[1-72]</sup>

Alguns sistemas osmóticos têm dois compartimentos: um contém a SA, o outro o polímero hidrofílico (agente osmótico). Quando o solvente entra em contacto com a forma farmacêutica o polímero entumesce e obriga o fármaco a sair do compartimento, estes sistemas são referidos como "push-pull". <sup>[1-72]</sup>

#### **1.3.1.3 Sistemas de matrizes**

A grande maioria dos dispositivos para a administração oral de fármacos, em libertação controlada, são os sistemas de matriz, uma vez que os processos de revestimento são dispendiosos, demoram mais tempo e por vezes estão associados a problemas de reprodutibilidade nos ensaios de libertação da SA. <sup>[17,81-87]</sup>

Os sistemas matriciais são frequentemente compostos por polímeros hidrofílicos, hidrofóbicos, ceras, polímeros biodegradáveis ou polímeros orgânicos. <sup>[1,75,80,88]</sup>

Nas matrizes hidrofóbicas o fármaco é libertado maioritariamente por difusão mas um mecanismo de erosão está também associado. As matrizes devido à sua

insolubilidade podem ser eliminadas nas fezes. <sup>[1,89]</sup> Exemplos de materiais que têm sido usados incluem o polietileno, cloreto de polivinilo, etilcelulose e polímeros e copolímeros do acrilato. <sup>[75]</sup>

As matrizes lipídicas são preparadas a partir de ceras lipídicas e materiais relacionados. A liberação do fármaco a partir destas ocorre tanto quer através de difusão quer de erosão. A cera de carnaúba em combinação com álcool estearílico ou ácido esteárico tem sido utilizada como excipiente retardante em formulações de liberação controlada. <sup>[75]</sup>

As matrizes biodegradáveis consistem em polímeros compostos por monómeros ligados uns aos outros por meio de grupos funcionais e que têm uma ligação instável no seu esqueleto. São biologicamente degradados por enzimas ou por processos não enzimáticos em oligómeros e monómeros que podem ser metabolizados ou excretados. Exemplos destas matrizes têm-se os polímeros naturais, tais como proteínas e polissacarídeos; polímeros naturais modificados; polímeros sintéticos, tais como ésteres poli-alifáticos e poli-anidridos. <sup>[75]</sup>

As matrizes orgânicas consistem em polímeros obtidos de várias espécies de algas. Um exemplo é o ácido algínico um carboidrato hidrofílico obtido de espécies de algas castanhas (*Fam. Phaeophyceae*). <sup>[75]</sup>

Os sistemas hidrofílicos matriciais foram introduzidos em 1970, e partir daí muito trabalho de desenvolvimento tem sido concentrado na tecnologia da liberação controlada. <sup>[6,75,90-95]</sup> As matrizes hidrofílicas de todos os sistemas de liberação controlada referidos são os mais usados na administração de fármacos em sistemas de liberação controlada, pelas inúmeras vantagens, natureza não-tóxica, facilidade de compressão, acomodação de níveis elevados de SA, tecnologia simples, flexibilidade para obter um perfil de liberação desejável de fármacos, boa relação custo-benefício e ampla aceitação regulamentar pelas autoridades de saúde. <sup>[76,83-84,89-90,94-101]</sup>

Os polímeros usados na preparação das matrizes hidrofílicas pertencem geralmente a três grupos, derivados da celulose (metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e a carboximetilcelulose de sódio), polímeros naturais ou semi-sintéticos (agar-agar, alginatos, polissacarídeos de manoses e galactose, quitosano e a amido) e polímeros do ácido acrílico (carbopol 934).

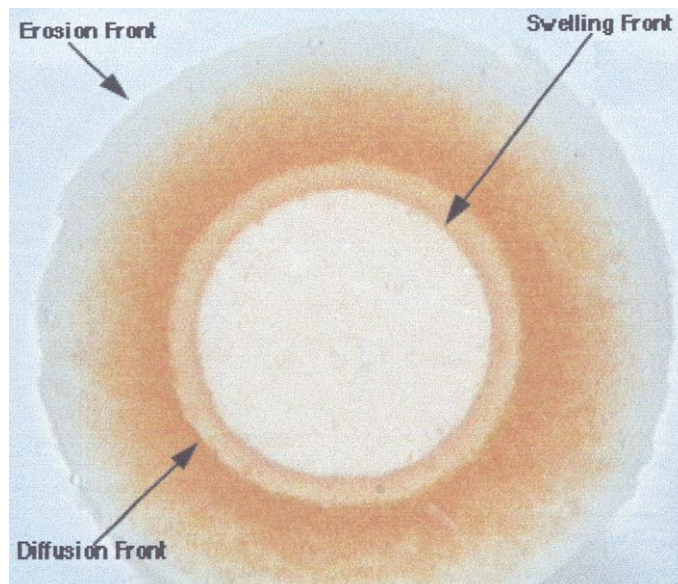


Os polímeros usados nestas matrizes não se comportam como materiais "inteligentes", ou seja não respondem à presença de estímulos, tais como pH, força iônica e temperatura, mas respondem à presença de água ou fluidos biológicos, alterando a sua estrutura, permitindo que o fármaco seja libertado, por processos de difusão, entumescimento e erosão.<sup>[1,81,93]</sup> Em contacto com o fluido gastrointestinal ou água, o polímero (à superfície) torna-se hidratado e entumesce formando uma camada de gele que retarda a entrada de água e a libertação do fármaco dissolvido; durante a exposição são observados, a erosão interna do núcleo vítreo não-hidratado, e na parte de fora o entumescimento do polímero hidratado e a sua erosão com o tempo (Figura 1.3).<sup>[1,75,80,85-86,89,93,97,101-102]</sup>

Ao longo do processo, as camadas de gele são formadas e dissolvidas sucessivamente na superfície da forma farmacêutica e, conseqüentemente, o fármaco é libertado por difusão através destas camadas de gele e erosão da matriz.<sup>[1]</sup> A hidratação do polímero e o entumescimento têm um papel importante em controlar a velocidade de libertação do fármaco das matrizes hidrofílicas.<sup>[80,100]</sup>

O entumescimento das matrizes hidrofílicas é marcado pela existência de três frentes (Figura 1.3). A frente de entumescimento, propriamente dita, que separa a região vítrea da região gelificada, enquanto a frente de erosão separa a superfície da matriz do meio de dissolução.<sup>[75-76,103]</sup> A frente de difusão localiza-se entre as duas frentes, frente de entumescimento e erosão, separa também a zona em que o fármaco está dissolvido da zona em que não está.<sup>[75,103]</sup>

Estas matrizes que entumescem na presença de água/fluidos podem ser usadas para produzir formas farmacêuticas capazes de produzir uma cinética de ordem zero por forma a manter uma concentração constante no local de absorção e assim ter-se uma absorção proporcional à da SA tendo-se um efeito terapêutico constante ao longo do tempo.<sup>[89,104-105]</sup>



**Figura 1.3: Representação esquemática das frentes de movimento, num comprimido parcialmente entumescido após exposição a um meio aquoso. <sup>[94]</sup>**

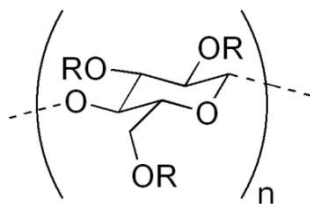
#### **1.3.1.3.1 Sistemas matriciais hidrofílicos e mecanismo de libertação**

A HPMC, um derivado semi-sintético da celulose, é o principal veículo hidrofílico usado na preparação de formas farmacêuticas de libertação controlada para administração oral. <sup>[65,71,75,86-89,103-109]</sup> Este polímero é frequentemente utilizado na produção de matrizes que entumescem, devido à sua natureza não-tóxica, biodegradável e considerado como seguro – *generally recognized as safe* GRAS – pelas autoridades de saúde. Além disso, é compatível com um grande número de fármacos, tem a capacidade para acomodar grandes frações de fármacos, tem pequena influência nas variáveis de processamento no que diz respeito à libertação do fármaco e pode ser facilmente incorporado por mistura ou granulação para produzir comprimidos. <sup>[63,77, 80-81,87,107,110]</sup>

Contudo, algumas indústrias biomédicas e farmacêuticas têm mostrado grande interesse no uso de biopolímeros como é o caso dos alginatos. <sup>[85]</sup> Os alginatos possuem várias características que os tornam biopolímeros bastante adequados no desenvolvimento de sistemas de libertação controlada, particularmente o alginato de sódio, que pode ser usado para modificar a libertação de fármacos bastante solúveis em água. <sup>[65,85]</sup>

Além da HPMC e do alginato de sódio, hidroxipropilcelulose, álcool polivinílico, os copolímeros de metacrilato de amônio tais como Eudragit<sup>®</sup> RL e RS, ou copolímeros de ácido metacrílico como Eudragit<sup>®</sup> L e S, e goma xantana também têm sido utilizados em formas farmacêuticas sólidas. <sup>[65,111]</sup>

A HPMC em termos de estrutura química pode ser descrita como um derivado de celulose parcialmente *O*-metilado e *O*-(2-hidroxipropilado) (Figura 1.4). <sup>[63]</sup> Está disponível em vários graus que variam na viscosidade e grau de substituição e isto permite que o “formulador” possa modificar a liberação dos fármacos a partir de formas farmacêuticas contendo HPMC de acordo com a necessidade terapêutica. <sup>[63,107]</sup>



**Figura 1.4: Estrutura química da hidroxipropilmetilcelulose.** <sup>[63]</sup>

Quando em contacto com água ou outros fluidos corporais a HPMC entumesce, e isto tem sido considerado como o passo essencial para conseguir a liberação controlada de fármacos a partir das matrizes de HPMC.

Uma vez administrada, a forma farmacêutica começa a absorver água, o que provoca uma série de fenómenos: entumescimento do gele, a plastificação do polímero (por diminuição da temperatura de transição vítrea), aumento do coeficiente de difusão e fenómenos de erosão devido ao relaxamento do polímero. <sup>[84,86-87,98,103,106-108,112]</sup> Assim o fármaco pode ser difundido através do hidrogele e ser libertado. <sup>[84,107-108]</sup> Este processo é influenciado por *cross-linking* das cadeias poliméricas, tratamento térmico e pH do meio de dissolução. <sup>[88,105]</sup> Há também factores de formulação que influenciam a velocidade de liberação dos fármacos a partir das matrizes hidrofílicas incluindo a percentagem de fármaco, a sua solubilidade e ainda o tamanho das partículas, a relação fármaco:polímero, o grau de viscosidade dos polímeros, a sua substituição, conteúdo e tamanho das partículas do polímero, bem como a adição de diferentes tipos e níveis de excipientes e moduladores de liberação bem como a área

de superfície e o volume da forma farmacêutica. <sup>[75-76,80,86,88,110]</sup> É referido que a razão fármaco:polímero é um dos factores que mais afecta a velocidade e a cinética de libertação do fármaco. <sup>[76]</sup> Também a concentração de HPMC e a sua viscosidade são referenciadas como parâmetros de grande importância na regulação da libertação do fármaco. <sup>[80,89]</sup>

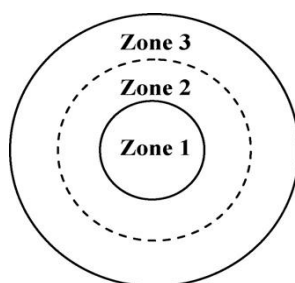
Ao nível molecular, a libertação do fármaco é determinada pelo entumescimento do polímero pelo contacto com a água, a dissolução e difusão do fármaco e a erosão da matriz. <sup>[76,89]</sup> Estes fenómenos dependem da interacção entre a água, o polímero, o conteúdo da matriz (outros excipientes) e o fármaco. <sup>[76,87,89]</sup> A água tem de contactar e penetrar na matriz polimérica, o que conduz ao entumescimento do polímero e à dissolução do fármaco. <sup>[76,89,97]</sup> A água ao penetrar na matriz vai diminuir a temperatura de transição vítrea do polímero para a temperatura experimental, o que faz com que o polímero que se encontra no seu estado vítreo se transforme num polímero gelificado. <sup>[76]</sup> A maior mobilidade das cadeias poliméricas aumenta a difusão da água e a libertação do fármaco dissolvido. <sup>[76,89]</sup>

Quando uma matriz polimérica de HPMC, contendo um fármaco, é exposta a um meio de dissolução três zonas distintas podem ser detectadas (Figura 1.5). <sup>[89]</sup>

A zona mais interior, zona 1, é a região em que o polímero ainda continua num estado vítreo, enquanto na zona 2 e 3, o polímero já se encontra geleificado. A HPMC na zona 1 está no estado vítreo, pois a água ainda não contactou com esta zona, e assim não a geleificou pela redução da temperatura de transição vítrea de 154°C - 184°C para cerca 37°C. <sup>[71,89]</sup> Na zona 1, a mobilidade das macromoléculas é muito baixa e isto leva a que a velocidade de difusão de água nesta região seja baixa. <sup>[71,89]</sup>

O entumescimento das matrizes de HPMC pode ser atribuído principalmente à quebra das ligações de hidrogénio entre as cadeias poliméricas. <sup>[71,89]</sup> Quando a água contacta com a HPMC no estado sólido, ela insere-se nas ligações de hidrogénio entre cadeias adjacentes do polímero e à medida que mais água entra em contacto com as cadeias, as forças entre as cadeias tendem a diminuir. As cadeias ganham liberdade rotacional e começam a ocupar mais espaço (maior volume hidrodinâmico) e isso é evidenciado pelo entumescimento do polímero. A água que preenche os vazios entre as cadeias poliméricas difunde-se para regiões mais densas do polímero, forçando as cadeias a ganhar liberdade rotacional. <sup>[71,89]</sup> Nas zonas 2 e 3, a mobilidade das cadeias

do polímero é significativamente aumentada em relação à zona 1 levando a maiores velocidades de difusão de água. Portanto, a dissolução do fármaco ocorre na fronteira entre a zona 2, em que o fármaco ainda não está dissolvido e a zona 3 em que já está dissolvido. Posteriormente, o fármaco dissolvido difunde-se na direcção radial em direcção à fronteira entre a matriz entumescida e o fluido. <sup>[71,89]</sup> As matrizes de HPMC podem sofrer erosão e/ou dissolução em contacto prolongado com a água. Para uma dada matriz de HPMC, num meio de dissolução específico, os movimentos relativos das três fronteiras, que separam as três zonas, são determinados pela hidratação do polímero, entumescimento, dissolução e, entre outros parâmetros, pela quantidade de fármaco e as suas propriedades físicas tais como a solubilidade em água. <sup>[71,89]</sup>



**Figura 1.5: Representação esquemática de uma forma farmacêutica composta por HPMC, durante o processo de entumescimento. Zona 1 (polímero no estado vítreo), zona 2 (zona intermédia) e zona 3 (camada de gele).** <sup>[89]</sup>

*In vitro*, a libertação de fármacos solúveis em água a partir de matrizes hidrofílicas é controlada principalmente pela difusão, enquanto para fármacos pouco solúveis a libertação é controlada pela erosão do polímero. <sup>[76,85,103,108]</sup>

#### **1.3.1.3.2 Avaliação do entumescimento de formas farmacêuticas sólidas**

Existem vários métodos publicados para monitorizar os movimentos da frente do gele, que são específicos para o entumescimento e libertação do fármaco.

Dois métodos são usados com frequência para analisar a velocidade de entumescimento e/ou alterações na espessura da matriz do comprimido. <sup>[100]</sup> Num método um comprimido retido entre duas placas de Plexiglas é colocado num meio de dissolução. A expansão radial ou axial das placas é então usada como uma medida indirecta da velocidade de entumescimento do polímero. Num outro método um

comprimido é colocado no meio de dissolução e a determinados intervalos de tempo é removido do recipiente; a espessura da camada entumescida é, então, medida com uma sonda de penetração que está ligada ao equipamento. Relativamente às desvantagens dos métodos referidos o primeiro método não fornece informações sobre a influência da dinâmica dos fluidos na velocidade de erosão do núcleo vítreo e o segundo método não fornece informações sobre a erosão do núcleo vítreo e é um método destrutivo. Para ultrapassar estes inconvenientes uma nova sonda não destrutiva que simultaneamente mede em tempo real o entumescimento e também a velocidade de erosão da camada gelificada e da região vítrea foi desenvolvida. <sup>[100]</sup>

O fenómeno de entumescimento das matrizes de HPMC tem sido estudado usando várias técnicas de imagem não destrutivas tais como RMN, microscopia de varrimento confocal, microscopia electrónica de varrimento de luz e técnicas de imagens digitais. <sup>[93-94,97,104,113]</sup>

A cintigrafia por raios gama tem sido utilizada como uma técnica não-invasiva para a determinação quantitativa da dissolução ou erosão, *in-vivo*, de uma matriz polimérica em comprimidos. Numa determinação quantitativa *in-vivo* a solubilidade do radioisótopo vai desempenhar um papel importante na determinação do mecanismo de libertação da SA a partir do comprimido. <sup>[107]</sup>

Os ultra-sons foram usados para estimar o entumescimento em comprimidos de HPMC como uma alternativa as testes tradicionais de dissolução e foi descoberto que ambos os métodos conduziam aos mesmos resultados no que diz respeito à medição da frente de erosão. Foi proposto que a frente da erosão poderia ser monitorizada medindo o eco do feixe emitido na frequência de 10MHz. Esta técnica apresenta como desvantagem a não detecção da frente de entumescimento. <sup>[97]</sup>

Usando a microscopia electrónica de varrimento, foi possível detectar uma camada parcialmente hidratada entre o núcleo vítreo e a camada de gele, confirmando a presença da camada de difusão. <sup>[71]</sup>

## 1.4 Algumas características físicas de formas farmacêuticas sólidas

### 1.4.1 Densidade

A densidade é uma propriedade comum a todos os materiais e corresponde simplesmente à massa da matéria a dividir pelo volume que esta ocupa, estando dependente da natureza química e da estrutura cristalina do material em análise. <sup>[114-116]</sup> É uma característica indicativa do empacotamento das unidades que constituem a forma farmacêutica, sendo que quanto maior o empacotamento menor a biodisponibilidade da SA, assim formas farmacêuticas de maior densidade apresentam um perfil de libertação inferior de SA quando comparadas a outras de menor densidade. <sup>[117]</sup>

Existem três tipos de densidades associadas à caracterização de pós, a densidade real, a densidade areada do granel e a densidade areada do granel batida.

A densidade real corresponde à média da massa das partículas dividida pelo volume do sólido, excluindo os poros que possam estar nas partículas e entre as partículas, sendo um parâmetro fundamental na produção e caracterização de formas farmacêuticas sólidas. <sup>[114-116,118]</sup> Na literatura encontram-se descritos três métodos para a determinação da densidade real, picnometria de gás utilizando hélio ou azoto, deslocamento de um líquido ou flutuação num líquido. A determinação da densidade usando um picnómetro de hélio é a mais frequente uma vez que este gás é inerte, monoatômico e penetra nos poros, devido ao pequeno tamanho dos seus átomos, permitindo o resultado aproximar-se mais do volume real. <sup>[114-118]</sup>

A densidade areada corresponde à massa das partículas que compõem o material dividindo pelo volume total que as partículas ocupam. Esta é normalmente medida com a introdução de determinada massa de amostra numa proveta graduada, tendo o cuidado de nivelar o pó mas sem o compactar, assim é determinado o volume ocupado pelas partículas da amostra. <sup>[114,118]</sup>

A densidade areada batida corresponde à razão entre a massa do pó e o volume ocupado pelo mesmo depois de ter sido sujeito a “batimentos” por um período definido de tempo. <sup>[114,118]</sup>

### 1.4.2 Porosidade

A porosidade é a medida de espaços vazios de um material e pode ser determinada por várias técnicas: adsorção de um gás, através de cálculos matemáticos a partir da densidade, deslocamento de um líquido, ou por porosimetria de mercúrio. [117,119-120]

A medição do tamanho dos poros fornece informação sobre a estrutura do material poroso. [117] Estas informações podem ser obtidas num aparelho que permite a condensação de um gás inerte (por exemplo azoto) no interior dos poros e o cálculo do volume destes usando as quantidades de gás necessário para preenchê-las. [117] A porosidade pode ser também determinada por porosimetria de mercúrio, nesta técnica os poros são preenchidos por mercúrio que é obrigado a penetrar nos poros. [116-117,120] O método de porosimetria de mercúrio é um método mais rápido que a adsorção gasosa, porém como pode alcançar os 6000psi e utiliza mercúrio nem todos os materiais podem ser analisados por este método. [117,120]

### 1.4.3 Área de superfície específica

A área de superfície específica é a área medida à superfície das partículas da forma farmacêutica excluindo os poros, e encontra-se directamente relacionada com a distribuição do tamanho de partícula, a porosidade e a morfologia da forma farmacêutica. [117,121]

A área de superfície pode ser determinada por adsorção de um líquido ou gás. Esta técnica é baseada no princípio de que a quantidade de gás ou líquido fisicamente adsorvido na superfície da amostra (formando uma mono camada) é uma função directa da sua superfície. [117,119] A medição da adsorção de gás é realizada a baixa temperatura e os dados gerados pela determinação podem ser tratados de acordo com a função conhecida de Brunauer, Emmett e Teller (BET), a teoria de Langmuir ou a teoria de Freundlich. [117,119,122]

A área de superfície também pode ser medida por permeação de gás ou líquido. Este método baseia-se na relação entre a velocidade à qual um gás ou líquido permeia o material sólido e a área de superfície exposta ao meio ambiente, sendo a



área de superfície de uma amostra determinada a partir da resistência do material ao fluxo do líquido ou do gás. <sup>[117]</sup>

#### 1.4.4 Propriedades mecânicas

As propriedades físicas das formas farmacêuticas devem ser determinadas para que o tratamento posterior, a manipulação, o transporte ou o armazenamento, possam ser feitos em segurança, ou seja sem que as propriedades da forma farmacêutica se alterem. <sup>[123]</sup>

##### 1.4.4.1 Testes de Flexão

No teste de flexão uma amostra é submetida a três ou quatro pontos de flexão e a compressão máxima estimada tendo em conta a resistência à flexão (Figura 1.6). <sup>[123]</sup>

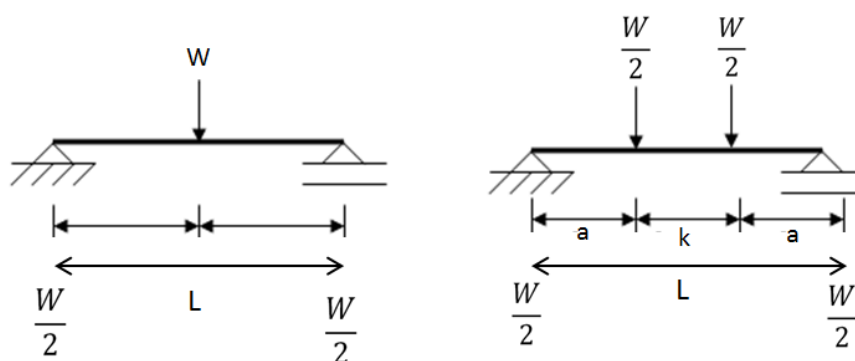


Figura 1.6: Configurações de dispositivo para ensaios de flexão com 3 e 4 pontos de carga. <sup>[123]</sup>

Em geral, para uma forma farmacêutica sólida submetida à flexão, a resistência à flexão,  $\sigma_f$ , consoante o modelo de três ou quatro pontos de carga aplicado, pode ser calculada a partir das seguintes expressões, respectivamente. <sup>[123]</sup>

$$\sigma_f = \frac{3WL}{2bd^2} \quad \text{Equação 1.1}$$

$$\sigma_f = \frac{3Wa}{bd^2} \quad \text{Equação 1.2}$$

onde  $W$  é a força na quebra,  $L$  a distância entre os apoios,  $b$  a largura e  $d$  a espessura. <sup>[123]</sup>

#### 1.4.4.2 O módulo de Young de elasticidade

Se um corpo isotrópico é submetido a uma força de tensão simples numa direcção específica ele irá alongar nessa direcção enquanto contrai nas duas direcções laterais. A razão entre a tensão e o alongamento relativo é denominado por módulo de Young. É uma propriedade fundamental do material directamente relacionada com a sua energia interatómica ou intermolecular. <sup>[124]</sup>

O módulo de Young pode ser determinado por várias técnicas, nomeadamente por testes de flexão usando três ou quatro pontos de carga, teste de compressão e testes de indentação. <sup>[124]</sup>

Nos testes de flexão uma forma paralelepipedica de pequena espessura e largura, em comparação com o seu comprimento, é sujeita a cargas transversais e a sua flexão central é medida. <sup>[124]</sup>

As equações para o cálculo do módulo de Young ( $E$ ) a partir da força aplicada,  $F$ , e da deflecção a meia distância,  $\xi$ , para os três e quatro pontos de carga são respectivamente,

$$E = \frac{FL^3}{\xi 4h^3b} \quad \text{Equação 1.3}$$

$$E = \frac{F}{\xi} \frac{6a}{h^3b} \left( \frac{k^2}{8} + \frac{ak}{2} + \frac{a^2}{3} \right) \quad \text{Equação 1.4}$$

onde  $h$  é a espessura,  $b$  a largura,  $L$ ,  $a$  e  $k$  a distância entre os pontos de carga como evidenciado na Figura 1.6. <sup>[124]</sup>

#### 1.4.4.3 Rigidez

A rigidez corresponde á resistência de um corpo elástico à deformação aquando da aplicação de uma força, quando um conjunto de pontos de carga e condições limite são aplicadas neste mesmo corpo. A rigidez ( $K$ ) é definida como,

$$K = \frac{F}{\delta} \quad \text{Equação 1.5}$$

onde  $\delta$  é o deslocamento produzido pela força aplicada  $F$ .<sup>[117]</sup>

## 2 - Objectivos do trabalho

Este trabalho teve como intuito:

- a) Desenvolvimento de extrudidos laminares para administração de fármacos.
- b) Estudo do comportamento de um derivado da celulose (HPMC), em fracções elevadas na formulação, no controlo da libertação do fármaco.
- c) Elucidar o comportamento dos derivados da celulose após o contacto com a água no atraso da libertação dos fármacos.
- d) Caracterização física dos laminados produzidos.

O estudo foi desenhado para que 3 parâmetros pudessem ser analisados, nomeadamente diferentes fracções de HPMC nas formulações, diferentes massas moleculares do polímero, e diferentes tipos de excipientes (lactose e MCC). Para além disso o efeito da dimensão foi considerado ao usar-se vários tamanhos de laminados.

## 3 - Materiais e Métodos

### 3.1 Materiais

#### 3.1.1 Excipientes

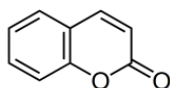
- Celulose microcristalina (Avicel PH-101, FMC Corp., Cork, Irlanda).
- Hidroxipropilmetilcelulose (Hypromellose 2208, Methocel K4M Premium CR, Methocel K15M Premium CR, Methocel K100M Premium CR, Colorcon, Kent, Inglaterra). De acordo com as especificações do fabricante, as massas moleculares ( $M_n$ ) nominais são 86,000, 129,000 e 247,000. As viscosidades de uma solução aquosa a 2% destes polímeros são 4,000, 15,000 e 100,000 cPs, respectivamente, e contêm entre 19-24% substituições de grupo metil e entre 7-12% substituições de grupo hidroxipropil.
- Lactose monohidratada (Granulac 200, Meggle, Steinheim, Alemanha).
- Água desmineralizada produzida no laboratório (Millipore, Elix, EUA).

#### 3.1.2 Fármaco modelo

A cumarina (1-benzopira-2-nona) foi usada como fármaco modelo de baixa solubilidade (Figura 3.1).<sup>[125-126]</sup> É uma benzopirona presente em muitas plantas, e que só por si não apresenta actividade anticoagulante significativa, porém é usada na indústria farmacêutica como molécula precursora na síntese de numerosos anticoagulantes sintéticos, como é o caso do acenocumarol, dicumarol e varfarina sódica.<sup>[127]</sup>

Os derivados da cumarina antagonizam a acção da vitamina K, por inibirem o processo de interconversão cíclica desta no seu 2,3-epóxido, sendo usados no tratamento da trombose venosa profunda e embolismo pulmonar; na prevenção destas condições em doentes com fibrilhação auricular e risco de embolização, em doentes com próteses valvulares cardíacas, nos que vão ser submetidos a cirurgia complicada ou os que requerem imobilização prolongada (ex: idoso após cirurgia ortopédica) e no enfarte agudo do miocárdio.<sup>[127-128]</sup>

A cumarina (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Alemanha) usada neste trabalho foi moída (A10 basil mill, IKA, Suíça) e tamisada através de uma rede de 90  $\mu\text{m}$  (Retsch, Alemanha) durante 10 min (AS 200 digit, Retsch, Alemanha), sendo a fracção de tamanho  $\leq 90 \mu\text{m}$  a usada nas formulações.



**Figura 3.1: Estrutura química da cumarina.** <sup>[129]</sup>

## 3.2 Métodos

### 3.2.1 Preparação das massas para a extrusão

Os pós considerados nas diferentes formulações (Tabela 3.1) foram misturados durante 10 min, num misturador planetário (Kenwood Chef, Reino Unido). Posteriormente, estes pós foram misturados na mesma proporção (m/m) com água desmineralizada, sendo esta adicionada lentamente através de uma bomba peristáltica (Flocon 1003, Berlim) a um caudal controlado de 25ml/min, e a massa misturada por mais 10 min. As massas foram deixadas a repousar à temperatura ambiente em sacos selados de polietileno durante 24h para garantir uma hidratação homogénea das misturas.

As formulações foram codificadas por um identificador (ID) em que:

- Os números 1, 2 e 3, referem-se a HPMC K4M, HPMC K15M e HPMC K100M, respectivamente.
- A, B e C refere-se à MCC, lactose e cumarina, respectivamente. Quando tanto a MCC e a lactose estão presentes na formulação o código é AB e a proporção destes excipientes é 1:1 (m/m).
- O fármaco está presente na fracção constante de 20% em todas as formulações.
- O número após o ponto indica a percentagem de HPMC na formulação.

Assim, e por exemplo 1.40AC significa que a formulação é composta por 40% (.40) de HPMC K4M (1), 20% de cumarina e 40% de MCC, para que o resultado final dos pós fosse 100%.

**Tabela 3.1: Formulações consideradas (fracção em %).**

Identificador	Formulação	HPMC K4M	HPMC K15	HPMC K100M	MCC	Lactose	Cumarina
C	1.80	80	-	-	-	-	20
	2.80	-	80	-	-	-	20
	3.80	-	-	80	-	-	20
AC	1.60	60	-	-	20	-	20
	2.60	-	60	-	20	-	20
	3.60	-	-	60	20	-	20
	1.40	40	-	-	40	-	20
	2.40	-	40	-	40	-	20
	3.40	-	-	40	40	-	20
	1.20	20	-	-	60	-	20
	2.20	-	20	-	60	-	20
	3.20	-	-	20	60	-	20
BC	1.60	60	-	-	-	20	20
	2.60	-	60	-	-	20	20
	3.60	-	-	60	-	20	20
	1.40	40	-	-	-	40	20
	2.40	-	40	-	-	40	20
	3.40	-	-	40	-	40	20
	1.20	20	-	-	-	60	20
	2.20	-	20	-	-	60	20
	3.20	-	-	20	-	60	20
ABC	1.60	60	-	-	10	10	20
	2.60	-	60	-	10	10	20
	3.60	-	-	60	10	10	20
	1.40	40	-	-	20	20	20
	2.40	-	40	-	20	20	20
	3.40	-	-	40	20	20	20
	1.20	20	-	-	30	30	20
	2.20	-	20	-	30	30	20
	3.20	-	-	20	30	30	20

### 3.2.2 Extrusão de massas húmidas

A extrusão foi feita num co-extrusor de pistão, montado numa prensa mecânica (Lloyd Instruments LR 50K, Reino Unido) com uma célula de carga de 50kN que permitiu o registo dos resultados de força aplicada e do deslocamento do pistão (Figura 3.2). A câmara de extrusão foi cheia manualmente (com aproximadamente 100g de massa) e a extrusão foi realizada a uma velocidade constante de 400mm/min.



**Figura 3.2: Extrusor laminar montado numa prensa mecânica.**

Cada extrudido produziu um laminado com 500 a 800mm de comprimento, 40mm de largura e 1mm de espessura (Figura 3.3), que para a caracterização foi dividido em fracções com 40mm de comprimento e largura e 1mm de espessura (denominadas 4x4). Para compreender a influência das dimensões dos laminados no entumescimento e na dissolução apenas as formulações de maior massa molecular de polímero (3) foram divididas em fracções mais pequenas, encontrando-se as dimensões e a designação de cada fracção na tabela que se segue (Tabela 3.2).



**Figura 3.3: Extrudido laminar antes de ser cortado.**



**Tabela 3.2: Designação das dimensões dos laminados usados nos testes de entumescimento e dissolução.**

Formulação	Dimensões em mm (largura x comprimento x espessura)	Designação
3	10x10x1	1x1
	10x20x1	1x2
	10x40x1	1x4
	20x40x1	2x4

### 3.2.3 Secagem dos laminados

Os laminados foram secos numa estufa (Memment, Alemanha) inicialmente a 30°C/24h e depois a 50°C até um valor de humidade constante entre 2 - 3% (ver 3.2.6). Os laminados foram dispostos em placas de alumínio, umas sobre as outras, sendo elas separadas por barras de ferro tendo como objectivo evitar que os laminados aderissem à placa superior ou mesmo entre eles. No topo destas placas foram colocadas massas de 1500g.

### 3.2.4 Análise visual dos laminados

Imediatamente após a extrusão, os laminados foram analisados visualmente, para detectar imperfeições nomeadamente *shark skinning* e rugosidade de superfície.

### 3.2.5 Medição da espessura, largura e comprimento após a secagem

A medição destas dimensões foi feita com recurso a um paquímetro, imediatamente após o processo de secagem dos laminados estar concluído.

### 3.2.6 Determinação do teor de água nos laminados após a extrusão e a secagem

Imediatamente após a extrusão, uma balança de humidade (Sartorius, Alemanha) foi usada para determinar o conteúdo de água dos laminados antes e depois da secagem. O processo de secagem foi dado como concluído quando o conteúdo de água se encontrava entre 2 - 3%.

### 3.2.7 Medição da densidade e porosidade dos laminados

Após o processo de secagem, os laminados foram sujeitos a uma determinação da densidade ( $\rho$ ) por um picnómetro de hélio (AccuPy **Equação 3.1** Meritics, EUA). Tendo em consideração a densidade das matérias-primas, a densidade teórica dos laminados foi calculada. Com base na densidade teórica e na densidade medida pelo picnómetro através da equação que se segue, a porosidade dos laminados ( $\varepsilon$ ), foi determinada.

$$\varepsilon = \frac{(\rho^* - \rho)}{\rho^*} * 100$$

onde  $\rho^*$  é a densidade teórica e  $\rho$  é a densidade medida com o picnómetro.

### 3.2.8 Caracterização mecânica dos extrudidos

Os laminados de tamanho 4x4 constituídos por 20% (.20) e 60% (.60) de HPMC foram caracterizados mecanicamente (resistência à flexão, módulo de Young e rigidez)

No caso dos laminados .20 a caracterização mecânica foi realizada com recurso a um analisador de texturas TA.XT.plus (Stable Microsystems, Reino Unido) equipado com uma célula de carga de 50N e *software* Exponent 32 (Stable Microsystems, Reino Unido), e para os laminados .60 a caracterização mecânica foi feita com recurso a um prensa mecânica (Lloyd Instruments LR 50K, Reino Unido) usando uma célula de carga de 50kN. Os testes foram realizados com 3 pontos de carga de acordo com o esquema representado na Figura 1.6. Seis amostras foram testadas para cada formulação, três usadas na direcção paralela à extrusão e as outras três perpendicularmente à direcção de extrusão.

A resistência à flexão  $\sigma_f$ , o módulo de Young (E), e a rigidez (K) foram calculadas usando as equações 1.1, 1.3 e 1.5 respectivamente.

### 3.2.9 Espessura da camada de gele

A espessura da camada de gele dos laminados foi determinada em água e à temperatura de 21°C por um analisador de textura usando uma sonda cilíndrica com 10mm de diâmetro (Mucoadhesion, Stable Microsystems, Reino Unido). As leituras

foram efectuadas em triplicado para todos os tamanhos de laminados produzidos após 1, 60, 120, 240, 480, e 1440 min de imersão em água. A espessura da camada de gele que se formou foi determinada subtraindo o deslocamento da sonda (movendo-se a 0.5mm/min) até alcançar o topo do gele (frente de erosão - força de início de 5mN), ao deslocamento até esta alcançar a frente de entumescimento (força alvo de 5N).

Através de uma regressão linear da espessura em função do tempo (0 e 240min) a velocidade média de entumescimento foi determinada correspondendo esta ao declive do gráfico.

### **3.2.10 Determinação da libertação do fármaco dos laminados**

Os testes *in vitro* foram feitos num aparelho de dissolução (AT7, Sotax, Suíça), usando o método da pá, descrito na Farmacopeia Portuguesa IX, (50 rpm,  $37^{\circ}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ,  $n=3$ ). Os copos de dissolução foram cheios com 1000ml de tampão fosfato a pH 6.8. Amostras de 3ml foram recolhidas dos copos de dissolução aos seguintes intervalos de tempo (0, 20, 40, 60, 120, 180, 240, 360, 480, 720 e 1200 min) com substituição do volume medido. As concentrações de fármaco libertado nas amostras foram determinadas por espectrofotometria de ultravioleta a  $\lambda=277\text{nm}$  (Hitachi U-2000, Japão).

## 4 – Resultados e Discussão

Imediatamente após a extrusão foi feita uma análise visual dos laminados, para verificar quais as imperfeições que estavam presentes, *shark skinning* ou rugosidade de superfície. Foi notado que as diferentes percentagens de HPMC têm grande influência ao nível da rugosidade da superfície. Enquanto a presença de elevadas percentagens de lactose são responsáveis pelo acentuado efeito de *shark skinning*.

Os perfis de extrusão foram também analisados, e a força de extrusão em estado estacionário foi determinada. Percebeu-se que diferentes tipos de consistências das massas conduziram a diferentes forças de extrusão. As diferenças não se deveram a perdas de água nem durante o processo de maxalagem, nem durante a extrusão, isto porque a percentagem de água presente nos laminados foi verificada após o processo, sendo verificado que os 100% colocados aquando da formulação se mantinham.

Após o período de secagem, que podia chegar a 8 dias, para garantir que a percentagem de água na formulação estava compreendida entre a 2-3%, foi feita a determinação da densidade e da porosidade. Verificou-se que a presença de MCC na formulação conduzia a laminados bastante densos, e por sua vez pouco porosos. Os laminados mais porosos eram constituídos por lactose. Também após o período de secagem as dimensões dos laminados foram averiguadas, a espessura destes sofreu uma grande expansão, enquanto a largura e o comprimento sofreram encolhimento. Em módulo a espessura foi a dimensão que sofreu a maior alteração face às dimensões originais.

Foi feita a caracterização mecânica de alguns laminados .60 e .20. Analisou-se qual a influência da massa molecular do polímero, da percentagem de HPMC e dos excipientes na resistência à flexão, módulo de Young e também na rigidez. O aumento da massa molecular, da percentagem de HPMC e a presença de MCC nos laminados conduziu a valores de resistência, módulo de Young e rigidez superiores.

O comportamento da HPMC em contacto com a água foi também determinado. A camada de gele que se formou foi analisada sendo que as formulações de maior

massa molecular (maior viscosidade), de maior percentagem em HPMC e que na sua constituição contivessem MCC, foram as que apresentaram a maior espessura de camada de gele. Além dos 3 parâmetros referidos, tanto estes testes como os de dissolução, tiveram intenção de analisar a influência do tamanho dos laminados nos resultados. Foi verificado que laminados de maiores dimensões apresentavam uma maior espessura de camada de gele, devido à sua maior capacidade de retenção de água.

O gele que se formou em torno do laminado foi o responsável pelo atraso na libertação da cumarina, daí o efeito controlado de libertação das HPMC. Desta forma nos ensaios de dissolução foi verificado que as formulações que maior camada de gele apresentaram foram as que menor percentagem de cumarina libertaram. Assim as formulações de maior percentagem de HPMC, maior viscosidade e em que a MCC estava presente foram as formulações que apresentaram menor percentagem de libertação. No respeitante aos tamanhos o mesmo já não se verificou, pois era esperado que os laminados de maior dimensão, e que apresentaram a maior camada de gele, apresentassem a menor libertação de cumarina porém foram os que maior percentagem libertaram, face aos de menores dimensões. O comportamento das formulações não foi completamente linear ao longo de toda a libertação, quer com isto dizer-se que nem sempre as formulações de menor viscosidade, menor percentagem de HPMC e em que a lactose esteve presente foram as que apresentaram a maior libertação, por vezes (predominantemente no início) o comportamento foi oscilatório e assim os resultados do  $t_{50}$  (min) não foram totalmente esclarecedores.

Todas estas observações são de seguida discutidas em pormenor.

## 4.1 Análise Visual

Após a extrusão, os laminados foram sujeitos a uma análise visual para detectar defeitos de superfície nomeadamente *shark skinning* e rugosidade da superfície (Tabela 4.1).

**Tabela 4.1: Resultados da análise visual dos extrudidos.**

ID	Defeitos analisados	
	<i>Shark skinning</i>	Rugosidade de superfície
X.80C	0	++
X.60AC	0	+
X.40AC	0	+
X.20AC	0	0
X.60BC	0	+
X.40BC	0	0
X.20BC	++	0
X.60ABC	0	+
X.40ABC	0	0
X.20ABC	+	0

**X** - representa os laminados provenientes das formulações 1, 2 ou 3.

**0** - ausência de defeito,

**+** - defeito está presente

**++** - defeito está presente de forma acentuada

De acordo com estes resultados, notou-se que apenas dois conjuntos de formulações (.20BC, .20ABC) apresentaram o defeito de *shark skinning*. Isto poderá estar relacionado com a baixa percentagem de HPMC nas formulações (apenas 20%). Contudo o defeito é mais acentuado em .20BC devido à elevada quantidade de lactose (60%) e inexistência de MCC quando comparada com .20ABC (30% lactose e 30% de MCC). Para a formulação .20AC o defeito *shark skinning* não foi notado, apesar da baixa percentagem de HPMC na formulação, podendo isto estar relacionado com a capacidade estrutural da MCC para manter a estrutura coesa dos laminados.<sup>[19]</sup> O conjunto .20BC devido à elevada percentagem de lactose na formulação e da solubilidade deste excipiente em água, apresentava-se mole e pegajoso, ao tacto, e de acordo com Vervaet, C., *et al.*<sup>[28]</sup> isto deveu-se à solubilidade dos materiais no líquido de granulação o que levou a um aumento do volume da fase líquida e consequentemente a uma molhabilidade excessiva do sistema, fazendo com que a massa ficasse com uma consistência mais mole e pegajosa ao tacto.

Para o conjunto AC e .80C o defeito de *shark skinning* não foi registado, podendo dever-se à acção conjunta da MCC e HPMC no caso AC, e à elevada percentagem de HPMC no caso das formulações .80C.

O *shark skinning* foi mais evidente nas formulações em que a percentagem de HPMC era baixa e a de MCC era nula ou reduzida, sendo que quanto maior a percentagem de lactose mais acentuado se tornou este defeito. O efeito combinado da HPMC e da MCC pareceu ser importante na compensação das tensões que o extrudido sofre ao sair da fieira evitando assim que sofram de *shark skinning*. Este defeito pareceu ser independente da massa molecular do polímero, uma vez que, visivelmente, entre as formulações 1, 2 e 3, não se notaram diferenças. No caso de elevada percentagem de HPMC (.60 e .40), independentemente da massa molecular do polímero e da sua percentagem na formulação o *shark skinning* não foi observado.

A rugosidade de superfície foi mais acentuada nas formulações com 80% e 60% de HPMC, sendo que no caso de 60% verificou-se que o defeito era independente do tipo de excipiente, uma vez que a sua extensão era igual entre as formulações AC, BC e ABC. Assim como a HPMC era o único constituinte comum entre as formulações, e presente em igual percentagem pôde dizer-se que quando a HPMC estava presente em elevadas percentagens o defeito estava presente. Para a família .40, apenas o conjunto .40AC apresentou este defeito, provavelmente devido ao efeito conjunto entre a HPMC e a MCC, no conjunto 40ABC a proporção de MCC é baixa (20%) e o defeito não foi observado. No conjunto .40BC a rugosidade de superfície também não foi observada, devido a presença de lactose na formulação. Tal como o *shark skinning*, a rugosidade de superfície pareceu ser independente da massa molecular do polímero.

Imediatamente após o processo de extrusão, o conteúdo de água de um laminado 4x4 foi analisado, e verificou-se que os 100% de água se mantinham, concluindo-se que não ocorreram perdas de água quer durante a maxalagem, quer durante a extrusão, desta forma a água não pôde ser um factor levado em conta na explicação dos resultados que se obtiveram.

Nos trabalhos de Vervaet, C., *et al.* <sup>[28]</sup> e Santos, H. M., *et al.* <sup>[31]</sup> foi explicado que a rugosidade de superfície e o *shark skinning* podem tornar-se mais acentuados com velocidades de extrusão mais elevadas. Neste trabalho a velocidade de extrusão foi de 400mm/min, e possivelmente se diminuída as imperfeições poderiam ser

reduzidas. Vervaet, C., *et al.* <sup>[28]</sup> referiu também que a adição à formulação de um tensoactivo com elevado valor de HBL poderá ser adequado na redução dos referidos defeitos.

Além dos parâmetros referidos atrás Vervaet, C., *et al.* <sup>[28]</sup> explicou que a técnica de secagem tem bastante influência na qualidade dos *pellets* obtidos, sendo que um rápido método de secagem (liofilização) faz com que a superfície dos *pellets* se torne mais rugosa, os *pellets* se tornem mais porosos e menos duros, face a um método mais lento (estufa). Neste trabalho foi usado um método de secagem mais lento (estufa), porém no início um método de secagem mais rápido foi experimentado e os resultados obtidos pelo autor foram observados, no que diz respeito à maior rugosidade, optando-se por um método de secagem lento.

## 4.2 Caracterização física dos laminados

### 4.2.1 Força de extrusão em estado estacionário ( $F_{Es}$ )

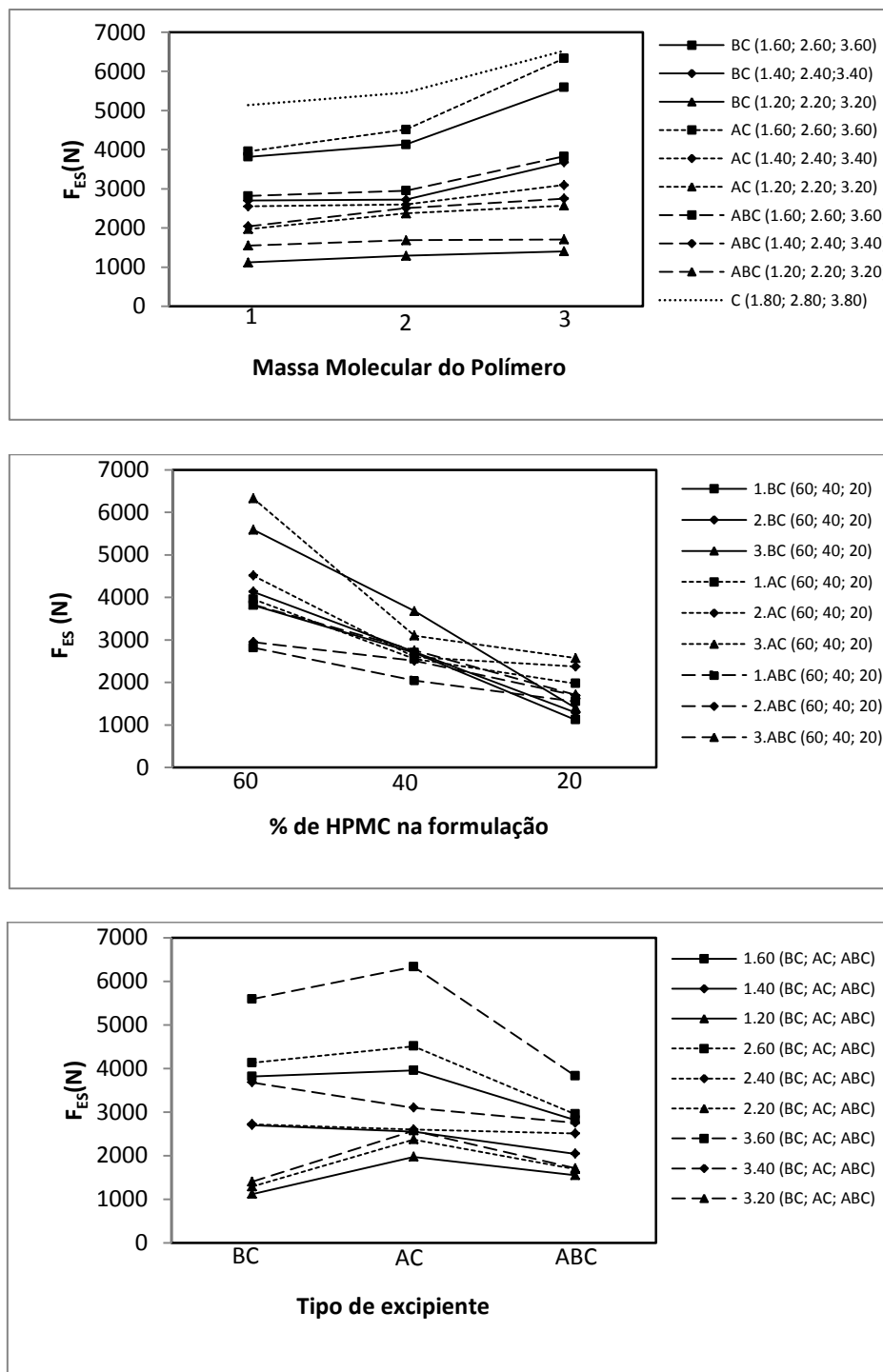
Todas as formulações foram comparadas tendo por base a massa molecular do polímero (1.60BC com 2.60BC e 3.60BC, por exemplo), a fracção de HPMC (1.60BC com 1.40BC e 1.20BC) e o tipo de excipiente (1.60BC com 1.60AC e 1.60ABC). As formulações .80C foram consideradas como formulações “modelo”, uma vez que são só constituídas por HPMC e cumarina.

Os valores da força de extrusão estão presentes na Tabela 4.2.

**Tabela 4.2: Força de extrusão em estado estacionário para as massas produzidas.**

Formulação	$F_{Es}$ (N)	Formulação	$F_{Es}$ (N)	Formulação	$F_{Es}$ (N)	Formulação	$F_{Es}$ (N)
<b>1.80C</b>	5138	<b>1.60BC</b>	3817	<b>1.60AC</b>	3956	<b>1.60ABC</b>	2816
<b>2.80C</b>	5455	<b>2.60BC</b>	4131	<b>2.60AC</b>	4512	<b>2.60ABC</b>	2951
<b>3.80C</b>	6524	<b>3.60BC</b>	5591	<b>3.60AC</b>	6331	<b>3.60ABC</b>	3829
		<b>1.40BC</b>	2698	<b>1.40AC</b>	2552	<b>1.40ABC</b>	2042
		<b>2.40BC</b>	2722	<b>2.40AC</b>	2598	<b>2.40ABC</b>	2507
		<b>3.40BC</b>	3677	<b>3.40AC</b>	3098	<b>3.40ABC</b>	2751
		<b>1.20BC</b>	1121	<b>1.20AC</b>	1974	<b>1.20ABC</b>	1550
		<b>2.20BC</b>	1290	<b>2.20AC</b>	2372	<b>2.20ABC</b>	1690
		<b>3.20BC</b>	1402	<b>3.20AC</b>	2572	<b>3.20ABC</b>	1709





**Figura 4.1:** Força de extrusão em estado estacionário, em função da massa molecular do polímero (superior), % de HPMC (meio), e tipo de excipiente (inferior).

De acordo com a Figura 4.1, é visível que as formulações requerem diferentes forças para serem ser extrudadas.

As formulações constituídas por polímeros de massa molecular superior, maior percentagem de HPMC e em que a MCC estava presente, apresentaram valores

superiores de força de extrusão. A força de extrusão em estado estacionário aumentou com o aumento da massa molecular do polímero e da percentagem de HPMC, pois as massas por terem uma consistência, ao tacto, mais rígida, implicaram uma força de extrusão mais elevada. A consistência mais rígida pôde ser causada pela distribuição do líquido de granulação, uma vez que as formulações de maior massa molecular e de maior percentagem de HPMC, face às de menor massa e de menor percentagem, incorporaram mais água no interior das cadeias, e assim as formulações tornaram-se mais “secas” tal como foi referido pelos autores Lustig-Gustafsson, C., *et al.* <sup>[36]</sup>, Chatlapalli, R. & Rohera B. D. <sup>[37]</sup> e Fechner, P., *et al.* <sup>[47]</sup>. Consequentemente, isto aumentou o atrito, tanto entre as partículas da massa molhada e bem como desta com a matriz. Assim quanto mais molhada estivesse a massa mais deformável se tornava, implicando uma menor força aquando da extrusão como verificado por Galland, S., *et al.* <sup>[42]</sup>.

Para tornar os valores da força de extrusão entre as diferentes formulações parecidos, o conteúdo em água teria de ser diferente, sendo adicionada mais água nas formulações que fossem mais rígidas ao tacto; assim a massa teria a mesma plasticidade e as mesmas tensões no processo de extrusão como referido por Yu, A. B., *et al.* <sup>[25]</sup>, Mascia, S., *et al.* <sup>[26]</sup> e Vervaet, C., *et al.* <sup>[28]</sup>.

Como referido anteriormente, o aumento da massa molecular, bem como o aumento da percentagem de HPMC na formulação fez com que a água ficasse mais internalizada e, portanto, a função de lubrificação da água (líquido de granulação) ficou diminuída como referido por Vervaet, C., *et al.* <sup>[28]</sup> e Blanqué, D., *et al.* <sup>[66]</sup>. Desta forma apesar das formulações conterem 100% de água a sua plasticidade foi diferente o que conduziu a forças de extrusão diferentes, como observado por Vervaet, C., *et al.* <sup>[28]</sup>.

A Figura 4.1 mostra que os valores da força de extrusão aumentam de BC para AC e diminuíram de AC para ABC, sendo que as formulações ABC (apenas em alguns casos) apresentaram um valor intermédio de força de extrusão. Isto explicou-se com base na rigidez das formulações, sendo que as formulações AC foram as mais rígidas e as BC as menos, a força de extrusão acompanhou esta tendência. Isto está de acordo com o que Vervaet, C., *et al.* <sup>[28]</sup> e Sousa, J. J., *et al.* <sup>[33]</sup> referiram; pois se a presença de lactose nas formulações conduziu a uma maior molhabilidade da formulação, as

formulações necessitaram de uma menor força para serem extrudidas, quando comparadas com as formulações de MCC, que apresentaram forças superiores. As formulações ABC deveriam apresentar valores intermédios entre AC e BC, pois na sua constituição continha a mesma percentagem de MCC e lactose.

Foi referido por Sousa, J. J., *et al.* <sup>[33]</sup>, Bhaskaran, S. & Lakshmi, P. K. <sup>[38]</sup> e Chatchawalsaisin, J., *et al.* <sup>[40]</sup> que diferentes forças de extrusão indicam diferenças ao nível da consistência da massa que vai ser extrudida, e estas diferenças podem ser explicadas pela diferente percentagem de HPMC, massa molecular do polímero, e tipo de excipiente, sendo que as misturas de HPMC/MCC de elevada massa molecular e elevada percentagem de HPMC foram as que apresentaram uma consistência mais rígida e as que apresentaram uma maior força de extrusão em estado estacionário.

A baixa força de extrusão também pode indicar que a massa era bastante mole, o que se verificou nas formulações que continham lactose em elevada proporção, enquanto uma elevada força de extrusão indica que o extrudido poderá não quebrar e que apresenta uma forte consistência (mistura de HPMC/MCC), como verificado por Chatchawalsaisin, J., *et al.* <sup>[40]</sup> e Podczek, F., *et al.* <sup>[45]</sup>.

Tal como referido anteriormente, a perda de água durante o passo de maxalagem poderia estar na base das diferenças entre os valores, tal como Chatchawalsaisin, J., *et al.* <sup>[40]</sup> referiram no seu trabalho, porém após a extrusão o conteúdo de água foi analisado e não foi registada qualquer perda de água, assim a percentagem de água também não foi um parâmetro a ter em conta na explicação destes resultados.

#### 4.2.2 Densidade e Porosidade

A densidade dos laminados foi medida imediatamente após a secagem para evitar a absorção de água pelos laminados, e assim afectar as medições. Também a densidade das matérias-primas foi determinada para o cálculo da porosidade.

Nas tabelas que seguem encontram-se os valores de densidade das matérias-primas (Tabela 4.3), bem como da porosidade e densidade para os laminados produzidos (Tabela 4.4).

**Tabela 4.3: Densidade das matérias-primas usadas.**

Matérias-primas	Densidade (g/cm <sup>3</sup> )
HPMC K4M	1.334
HPMC K15M	1.334
HPMC K100M	1.344
Lactose	1.551
MCC	1.590
Cumarina	1.392

Os valores de densidade obtidos para as matérias-primas MCC e lactose, estavam bastante próximos dos valores citados pela bibliografia (Tabela 4.3).<sup>[63]</sup> No trabalho realizado por Sung, K. C., *et al.*<sup>[80]</sup> foi referido que a matéria-prima MCC em pó absorve uma grande quantidade de água em contacto com a atmosfera o que faz com que o valor obtido, geralmente, se encontre sobrestimado, contudo o valor obtido encontrava-se dentro dos valores citados pela literatura, não tendo ocorrido absorção de água pela mesma.<sup>[63]</sup>

De acordo com a Figura 4.2 foi possível verificar que à medida que a massa molecular do polímero aumentou a densidade aumentou ligeiramente e a porosidade diminuiu, devido à relação inversa entre estas duas propriedades. Assim era expectável que os laminados de maior massa molecular de polímero apresentassem um maior valor de densidade e um menor valor de porosidade, uma vez que a densidade de HPMC K100M matéria-prima é maior do que HPMC K4M matéria-prima. O valor mais elevado de densidade corresponde à formulação com a maior proporção de MCC e de maior massa molecular (3.20AC).

**Tabela 4.4: Valores de densidade e porosidade para os laminados produzidos.**

<b>Formulação</b>	<b>Densidade (g/cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Porosidade (%)</b>	<b>Formulação</b>	<b>Densidade (g/cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Porosidade (%)</b>	<b>Formulação</b>	<b>Densidade (g/cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Porosidade (%)</b>	<b>Formulação</b>	<b>Densidade (g/cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Porosidade (%)</b>
<b>1.80C</b>	1.241	7.7	<b>1.60BC</b>	1.187	17.8	<b>1.60AC</b>	1.223	12.6	<b>1.60ABC</b>	1.188	16.8
<b>2.80C</b>	1.243	7.6	<b>2.60BC</b>	1.204	16.4	<b>2.60AC</b>	1.298	10.4	<b>2.60ABC</b>	1.226	15.5
<b>3.80C</b>	1.263	6.6	<b>3.60BC</b>	1.205	16.3	<b>3.60AC</b>	1.317	5.6	<b>3.60ABC</b>	1.245	14.6
			<b>1.40BC</b>	1.212	15.9	<b>1.40AC</b>	1.288	11.3	<b>1.40ABC</b>	1.215	13.7
			<b>2.40BC</b>	1.223	13.9	<b>2.40AC</b>	1.299	7.1	<b>2.40ABC</b>	1.264	11.2
			<b>3.40BC</b>	1.245	12.6	<b>3.40AC</b>	1.318	4.0	<b>3.40ABC</b>	1.276	9.1
			<b>1.20BC</b>	1.225	14.9	<b>1.20AC</b>	1.420	5.4	<b>1.20ABC</b>	1.284	13.2
			<b>2.20BC</b>	1.223	11.7	<b>2.20AC</b>	1.427	4.9	<b>2.20ABC</b>	1.321	9.3
			<b>3.20BC</b>	1.251	10.3	<b>3.20AC</b>	1.458	2.9	<b>3.20ABC</b>	1.358	8.3

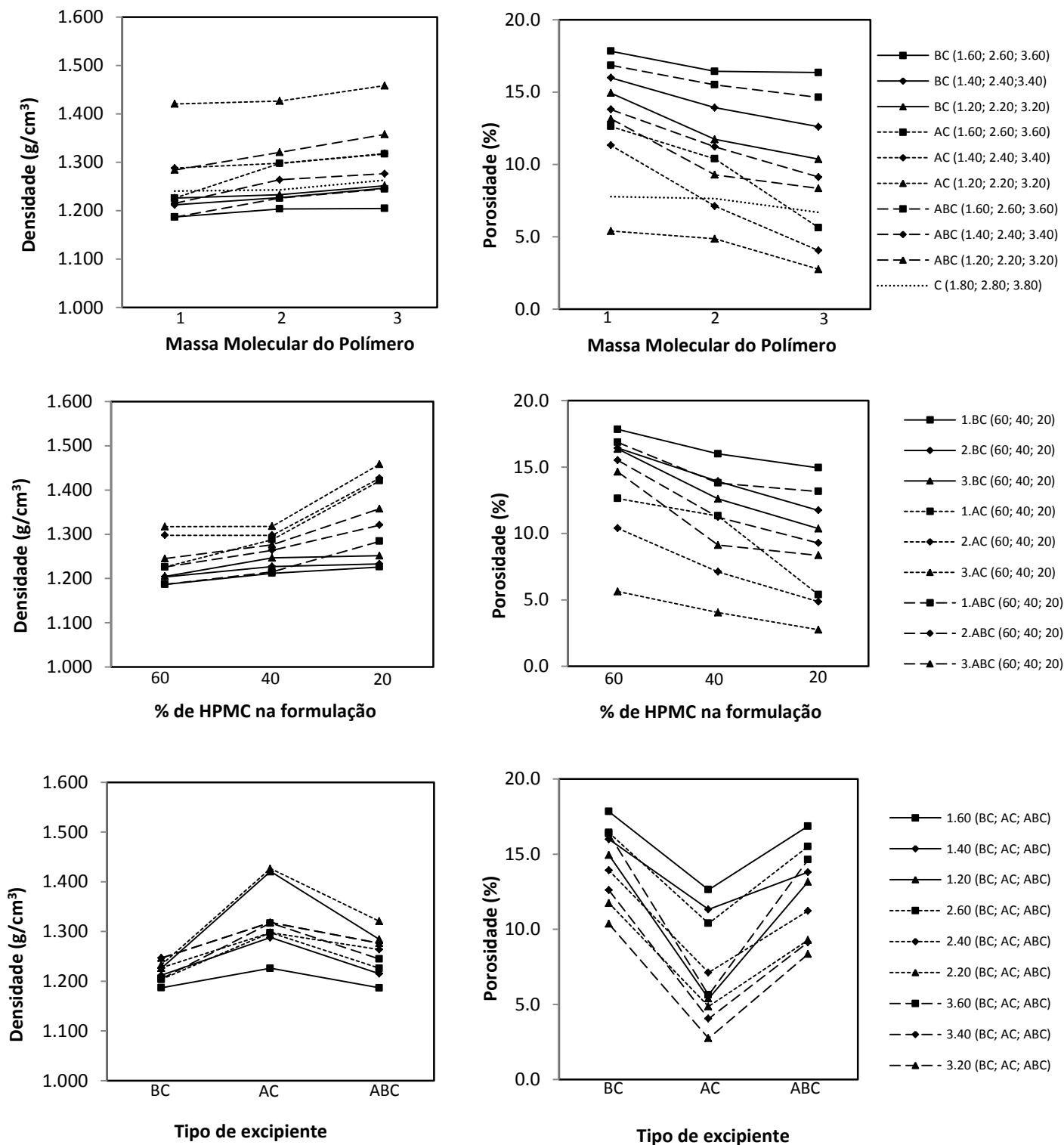


Figura 4.2: Valores de densidade (esquerda) e porosidade (direita) para os laminados como função da massa molecular do polímero (superior), % de HPMC (meio) e tipo de excipiente (inferior).

À medida que a quantidade de HPMC diminuiu os valores de densidade apresentaram tendência para aumentar, sendo normal uma vez que quanto menor foi a quantidade de HPMC maior foi a quantidade de MCC ou lactose ou MCC:lactose (1:1), e as densidades destas matérias-primas foram um pouco superiores à densidade da HPMC. Assim as formulações AC apresentaram valores mais elevados de densidade, sendo seguidas pelas formulações ABC que apresentam valores intermédios por fim as formulações BC apresentam valores mais baixos de densidade.

No que diz respeito à porosidade, os valores diminuíram de BC para AC e aumentam de AC for ABC. De acordo com alguns autores nomeadamente Thommes, M. & Kleinebudde, P. <sup>[35]</sup> e Steckel, H. & Mindermann-Nogly, F. <sup>[58]</sup> a baixa porosidade dos laminados constituídos por MCC pode ser explicada pelo encolhimento durante o processo de secagem, que ao tornar os extrudidos mais compactos diminui a sua porosidade e consequentemente aumenta a densidade.

Os valores de densidade aumentaram com o aumento da massa molecular do polímero, com a diminuição da percentagem de HPMC e com a substituição da percentagem de HPMC por MCC. Os valores de porosidade foram superiores para as formulações de massa molecular inferior, para formulações de elevada percentagem em HPMC, e em que a lactose estava presente como excipiente único. Assim uma relação inversa entre densidade e porosidade foi observada, as formulações com maiores valores de densidade apresentavam os menores valores de porosidade e vice-versa, tal como foi citado por Chatchawalsaisin, J., *et al.* <sup>[41]</sup> e Chatchawalsaisin, J., *et al.* <sup>[55]</sup>.

#### **4.2.3 Alterações na espessura, comprimento e largura dos laminados devido à secagem**

Apenas os laminados de 40mm de largura e comprimento e 1mm de espessura foram usados na análise da percentagem de contracção e expansão. Também estas alterações foram analisadas de acordo com a massa molecular do polímero, percentagem de HPMC e tipo de excipiente.

Na Tabela 4.5 encontram-se registadas as alterações das referidas dimensões.

**Tabela 4.5: Alteração nas dimensões dos extrudidos após secagem (%)<sup>\*1</sup>.**

ID	Formulação	Espessura $\pm$ SD	Largura $\pm$ SD	Comprimento $\pm$ SD
C	1.80	27.6 $\pm$ 7.4	-18.7 $\pm$ 3.0	-17.8 $\pm$ 3.9
	2.80	34.0 $\pm$ 4.6	-13.1 $\pm$ 3.9	-15.6 $\pm$ 1.7
	3.80	35.6 $\pm$ 7.9	-20.1 $\pm$ 3.3	-18.7 $\pm$ 3.9
BC	1.60	44.0 $\pm$ 4.6	-19.5 $\pm$ 2.2	-9.5 $\pm$ 1.0
	2.60	57.0 $\pm$ 9.5	-19.0 $\pm$ 2.0	-9.2 $\pm$ 2.8
	3.60	63.2 $\pm$ 4.3	-19.0 $\pm$ 0.9	-12.5 $\pm$ 2.0
	1.40	61.2 $\pm$ 1.2	-17.8 $\pm$ 1.0	-12.7 $\pm$ 1.0
	2.40	62.0 $\pm$ 5.4	-17.8 $\pm$ 2.3	-14.3 $\pm$ 2.7
	3.40	70.0 $\pm$ 10.0	-14.9 $\pm$ 2.1	-11.7 $\pm$ 3.2
	1.20	36.7 $\pm$ 5.8	-19.9 $\pm$ 4.8	-17.2 $\pm$ 2.7
	2.20	37.0 $\pm$ 4.8	-18.3 $\pm$ 2.5	-19.0 $\pm$ 3.2
	3.20	33.6 $\pm$ 10.0	-16.1 $\pm$ 1.7	-16.0 $\pm$ 2.1
AC	1.60	34.7 $\pm$ 5.2	-18.9 $\pm$ 0.9	-9.0 $\pm$ 0.6
	2.60	39.7 $\pm$ 0.8	-16.5 $\pm$ 1.0	-12.8 $\pm$ 1.4
	3.60	38.3 $\pm$ 4.1	-17.2 $\pm$ 1.4	-10.7 $\pm$ 1.6
	1.40	24.0 $\pm$ 5.5	-19.6 $\pm$ 1.2	-10.9 $\pm$ 1.6
	2.40	15.0 $\pm$ 5.8	-18.8 $\pm$ 0.7	-10.1 $\pm$ 0.5
	3.40	22.5 $\pm$ 5.0	-19.0 $\pm$ 0.5	-11.0 $\pm$ 0.5
	1.20	13.2 $\pm$ 4.4	-18.7 $\pm$ 0.7	-11.4 $\pm$ 1.2
	2.20	16.3 $\pm$ 5.0	-18.1 $\pm$ 0.9	-9.2 $\pm$ 2.0
	3.20	10.0 $\pm$ 0.0	-16.6 $\pm$ 1.2	-8.5 $\pm$ 1.7
ABC	1.60	60.0 $\pm$ 8.9	-20.4 $\pm$ 0.7	-16.5 $\pm$ 1.7
	2.60	70.0 $\pm$ 8.9	-17.5 $\pm$ 1.2	-14.9 $\pm$ 1.5
	3.60	54.80 $\pm$ 7.5	-16.6 $\pm$ 1.0	-7.7 $\pm$ 1.8
	1.40	36.00 $\pm$ 5.5	-15.6 $\pm$ 0.9	-9.7 $\pm$ 0.8
	2.40	40.00 $\pm$ 10.9	-13.7 $\pm$ 1.5	-13.5 $\pm$ 1.1
	3.40	38.30 $\pm$ 4.1	-15.3 $\pm$ 2.4	-11.4 $\pm$ 1.2
	1.20	32.00 $\pm$ 4.5	-15.6 $\pm$ 0.9	-11.7 $\pm$ 1.8
	2.20	25.00 $\pm$ 5.8	-13.2 $\pm$ 1.1	-9.0 $\pm$ 0.8
	3.20	28.40 $\pm$ 4.8	-21.2 $\pm$ 1.4	-12.2 $\pm$ 2.8

<sup>\*1</sup> -/- Significa diminuição face ao valor original.



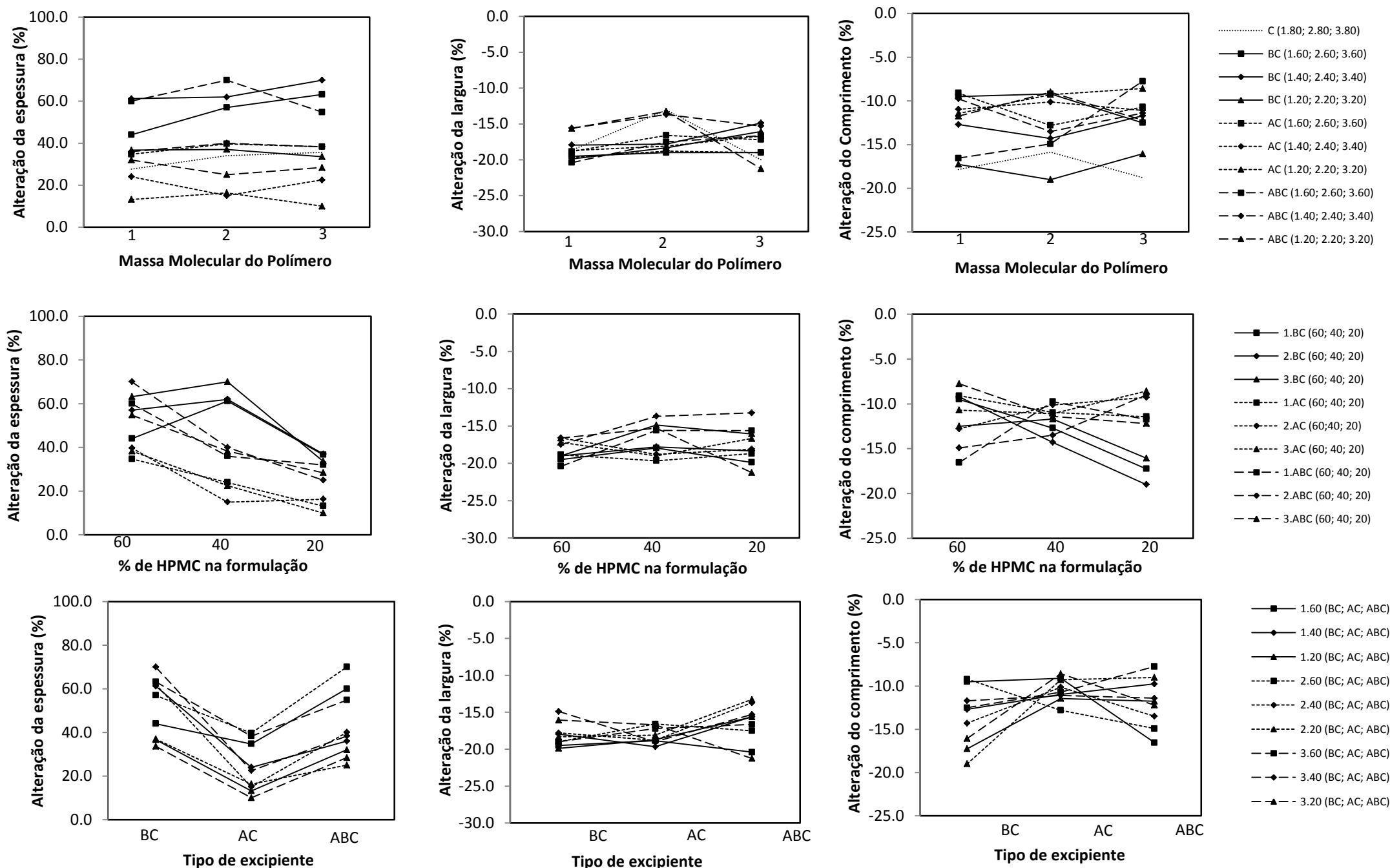


Figura 4.3.: Variação da dimensão dos extrudidos, espessura (esquerda) largura (meio) e comprimento (direita) como função da massa molecular do polímero (superior), % de HPMC (meio) e tipo de excipiente (inferior).

Pela análise feita aos gráficos da Figura 4.3, notou-se que a espessura sofreu expansão, face aos valores originais (1mm) enquanto a largura e o comprimento sofreram uma contracção face às dimensões iniciais (40mm de comprimento e largura). Os valores destas alterações em módulo mostraram que a espessura foi a dimensão que sofreu a maior alteração. Estes resultados poderão estar relacionados com as forças que a massa sofreu pela redução da espessura da câmara de extrusão que no topo tem 125mm e o extrudido apresenta apenas 1 mm de espessura quando sai da câmara de extrusão como apresentado por Pinto, J. F., *et al.* <sup>[30]</sup>.

Possivelmente as elevadas forças de compressão que actuaram sobre a massa durante a extrusão forçaram as cadeias a expandir na direcção radial (comprimento e largura) e a encolher na direcção axial (espessura), sendo que após a extrusão estas tensões são revertidas. Também a água que estava retida no interior das cadeias poliméricas e que poderia manter uma conformação mais relaxada das cadeias a partir do momento que foi removida pelo processo de secagem, fez com que os laminados se tornassem mais rígidos e as cadeias poliméricas adquirissem outro tipo de conformação. Isto poderia ter afectado a flexibilidade dos laminados, fazendo com que se tornassem mais elásticos e menos plásticos com a perda de água, explicando assim o aumento da espessura.

Analisando a influência da massa molecular do polímero na espessura, foi notado que apesar dos elevados valores dos desvios padrão, cerca de metade dos conjuntos de formulações apresentaram tendência para a expansão da espessura com o aumento da massa molecular do polímero. Isto possivelmente pode ser explicado com base na massa molecular do polímero que por ser superior fez com que as cadeias ocupassem mais espaço e daí a maior expansão após a extrusão. É visível que em alguns casos as alterações chegaram a atingir os 90% do valor inicial. No que diz respeito à largura verificou-se que foram as cadeias mais pequenas as que apresentaram a maior percentagem de contracção, face aos valores iniciais; possivelmente durante o processo de secagem, o espaço que estava preenchido pela água, foi ocupado pelas cadeias, e que por serem de menor massa molecular devem ter uma maior capacidade para se acomodarem mais perto umas das outras, e assim a contracção registada. A percentagem de contracção não ultrapassa os 25%. No caso do comprimento o comportamento das formulações foi bastante oscilatório; apesar disto,

a contracção obtida é inferior à largura. Com base nestes resultados parece que o comprimento foi a direcção menos afectada, uma vez que foi estipulada por mim após a extrusão, e não imposta pela fieira como a largura e a espessura.

Com a diminuição da percentagem de HPMC na formulação verificou-se que a expansão da espessura foi menor, sendo que 6 dos 10 conjuntos evidenciaram este padrão, podendo ser explicado pela menor presença do polímero na formulação. No que diz respeito à largura, notou-se que à medida que a percentagem de HPMC diminuía a contracção era menor. O comprimento apresentou um comportamento bastante oscilatório não se podendo chegar a uma conclusão.

De acordo com o tipo de excipiente presente na formulação, notou-se que as formulações constituídas unicamente por MCC foram as que apresentaram um menor aumento de espessura. Este resultado era esperado uma vez que os laminados de MCC foram os que apresentaram os menores valores de porosidade e devido a isto deveriam ser aqueles que deveriam apresentar a maior percentagem de encolhimento como referido no trabalho de Thommes, M. & Kleinebudde, P. <sup>[35]</sup>, Tho, I., *et al.* <sup>[52]</sup> e Steckel, H. & Mindermann-Nogly, F. <sup>[58]</sup>. Foi evidente que as formulações constituídas por lactose foram as que apresentaram uma maior alteração nos valores de espessura, estando de acordo com os maiores valores de porosidade alcançados. As formulações ABC apresentaram valores intermédios entre AB e BC. No que diz respeito ao comprimento as formulações de lactose foram as que apresentaram a maior contracção, contrariamente ao esperado, e verificado para a espessura, e ao referido nos trabalhos de Thommes, M. & Kleinebudde, P. <sup>[35]</sup> e Steckel, H. & Mindermann-Nogly, F. <sup>[58]</sup>. As formulações que apresentaram uma menor contracção nesta direcção foram as formulações de MCC, às quais se seguiram as formulações ABC. Os resultados da influência do tipo de excipiente na largura não foram muito conclusivos.

Os resultados desta análise não foram muito conclusivos, e os desvios padrão foram bastante elevados. De acordo com o trabalho realizado por Fechner, P., *et al.* <sup>[47]</sup>, notou-se que os autores ao tentarem investigar a contracção de *pellets* constituídos por MCC, concluíram que por vezes é impossível quantificar a extensão do encolhimento pois estruturas semelhantes comportam-se de forma bastante diferente, sendo também citado que as estruturas por vezes também apresentam expansão não só contracção.

Song, B., *et al.* <sup>[44]</sup> referiu que o método de secagem tem influência ao nível da percentagem de encolhimento, sendo que os métodos mais rápidos fazem com que a percentagem de encolhimento seja menor face a métodos de secagem mais lentos. Este autor referiu também que os métodos de secagem lentos produzem um encolhimento não-uniforme dos *pellets* de MCC. Contudo apesar dos métodos rápidos conduzirem a um menor encolhimento, o método usado no trabalho foi lento, pois as imperfeições causadas pelos métodos rápidos de secagem, nomeadamente a rugosidade de superfície, invalidavam a caracterização dos laminados, como foi referido atrás.

#### 4.2.4 Caracterização Mecânica

Os laminados que se encontram na Tabela 4.6 foram caracterizadas mecanicamente, usando a resistência à flexão, o módulo de Young e a rigidez como parâmetros. Foram analisadas diferenças no que diz respeito à direcção perpendicular e paralela à extrusão, foi analisada a influência da massa molecular polimérica, a percentagem de HPMC e o tipo de excipiente presente.

Pela observação da Figura 4.4, pôde verificar-se que à medida que a massa molecular do polímero aumentou a resistência dos laminados à flexão também aumentou. Verificou-se que este parâmetro também aumentou à medida que a percentagem de HPMC aumentava na formulação. De acordo com o trabalho realizado por Charoenthai, N., *et al.* <sup>[39]</sup>, mas com a utilização de outro polímero (quitosano), verificou-se que à medida que a fracção deste aumentava na formulação a resistência dos *pellets* à flexão aumentava bastante, pois a estrutura destes ficava mais coesa e rígida. Também nos trabalhos realizados por Podczek, F., *et al.* <sup>[45]</sup> e Chatchawalsaisin, J., *et al.* <sup>[55]</sup>, foi referido que à medida que a percentagem de polímero aumentou a resistência à flexão também aumentou. No que diz respeito ao tipo de excipiente presente, verificou-se que a presença de MCC na formulação conduziu uma resistência superior, face aos laminados formulados à base de lactose. As formulações ABC apresentaram valores intermédios a AC e BC, o que está de acordo com a sua constituição. A presença de MCC na formulação conferiu aos laminados elevada estabilidade mecânica devido as elevadas força de ligação entre os seus grupos, após a

secagem, e assim a elevada resistência evidenciada, também a menor porosidade fez aumentar a densidade, como foi reportado por Sousa, J. J., *et al.* <sup>[33]</sup>, Thommes, M. & Kleinebudde, P. <sup>[35]</sup>, Dreu, R., *et al.* <sup>[54]</sup> e Steckel, H. & Mindermann-Nogly, F. <sup>[58]</sup>.

**Tabela 4.6: Resistência à flexão, módulo de Young e rigidez para os laminados caracterizados, para as direcções paralela e perpendicular à extrusão.**

ID	Formulações	Resistência à flexão $\pm$ SD (MPa)		Módulo de Young $\pm$ SD (GPa)		Rigidez $\pm$ SD (N/m) $\times 10^{-3}$	
		Perpendicular	Paralela	Perpendicular	Paralela	Perpendicular	Paralela
BC	1.20	9.07 $\pm$ 0.15	9.20 $\pm$ 1.69	0.22 $\pm$ 0.12	0.25 $\pm$ 0.02	6.83 $\pm$ 0.03	8.35 $\pm$ 0.68
	2.20	10.35 $\pm$ 0.90	12.23 $\pm$ 0.35	0.29 $\pm$ 0.17	0.52 $\pm$ 0.13	9.59 $\pm$ 0.75	8.72 $\pm$ 0.91
	3.20	10.79 $\pm$ 0.41	12.76 $\pm$ 1.65	0.40 $\pm$ 0.02	0.54 $\pm$ 0.12	9.30 $\pm$ 1.06	10.93 $\pm$ 0.38
	1.60	770.25 $\pm$ 100.22	728.25 $\pm$ 60.22	16.63 $\pm$ 1.02	19.05 $\pm$ 2.94	36.98 $\pm$ 2.11	39.83 $\pm$ 2.06
	3.60	819.76 $\pm$ 90.06	757.17 $\pm$ 84.36	23.80 $\pm$ 4.47	21.66 $\pm$ 6.64	45.47 $\pm$ 3.86	42.51 $\pm$ 4.74
AC	1.20	38.78 $\pm$ 4.33	27.83 $\pm$ 2.61	1.14 $\pm$ 0.10	0.80 $\pm$ 0.07	9.22 $\pm$ 0.85	8.02 $\pm$ 0.44
	2.20	39.78 $\pm$ 0.63	28.09 $\pm$ 1.41	1.39 $\pm$ 0.03	1.01 $\pm$ 0.10	16.82 $\pm$ 0.17	19.96 $\pm$ 1.04
	3.20	45.20 $\pm$ 0.55	29.36 $\pm$ 1.86	1.43 $\pm$ 0.10	1.26 $\pm$ 0.14	20.32 $\pm$ 0.97	21.09 $\pm$ 2.10
	1.60	821.31 $\pm$ 19.00	767.49 $\pm$ 2.41	18.80 $\pm$ 0.30	21.36 $\pm$ 0.80	49.77 $\pm$ 5.77	51.78 $\pm$ 4.35
	3.60	837.54 $\pm$ 65.24	953.64 $\pm$ 90.89	24.48 $\pm$ 4.06	29.56 $\pm$ 0.30	57.26 $\pm$ 1.60	56.10 $\pm$ 6.71
ABC	1.20	12.58 $\pm$ 1.88	9.11 $\pm$ 2.45	0.70 $\pm$ 0.04	0.52 $\pm$ 0.08	6.74 $\pm$ 0.07	6.52 $\pm$ 0.09
	2.20	21.16 $\pm$ 2.47	11.58 $\pm$ 0.34	1.25 $\pm$ 0.10	0.90 $\pm$ 0.04	12.25 $\pm$ 1.45	11.51 $\pm$ 0.93
	3.20	31.58 $\pm$ 1.93	17.81 $\pm$ 3.74	1.30 $\pm$ 0.06	1.24 $\pm$ 0.05	13.23 $\pm$ 2.10	11.75 $\pm$ 0.36
	1.60	807.51 $\pm$ 84.89	732.47 $\pm$ 56.60	18.00 $\pm$ 2.50	20.65 $\pm$ 0.11	45.11 $\pm$ 3.63	50.09 $\pm$ 0.22
	3.60	826.73 $\pm$ 66.60	928.35 $\pm$ 68.77	23.86 $\pm$ 2.37	27.02 $\pm$ 3.14	49.91 $\pm$ 2.77	49.66 $\pm$ 2.10

As diferenças entre as 2 direcções não foram muito acentuadas, nem seguiram uma tendência e as diferenças entre os valores não foram significativas.

De acordo com o trabalho apresentado por Dukic-Ott, A., *et al.* <sup>[32]</sup> com a utilização de misturas álcool/água como líquido de granulação, em vez de água a resistência dos *pellets* à flexão seria mais baixa, pois a ligação entre as partículas era mais fraca. Assim possivelmente se em vez de água, se tivesse usado a referida mistura esta situação poderia ser alcançada.

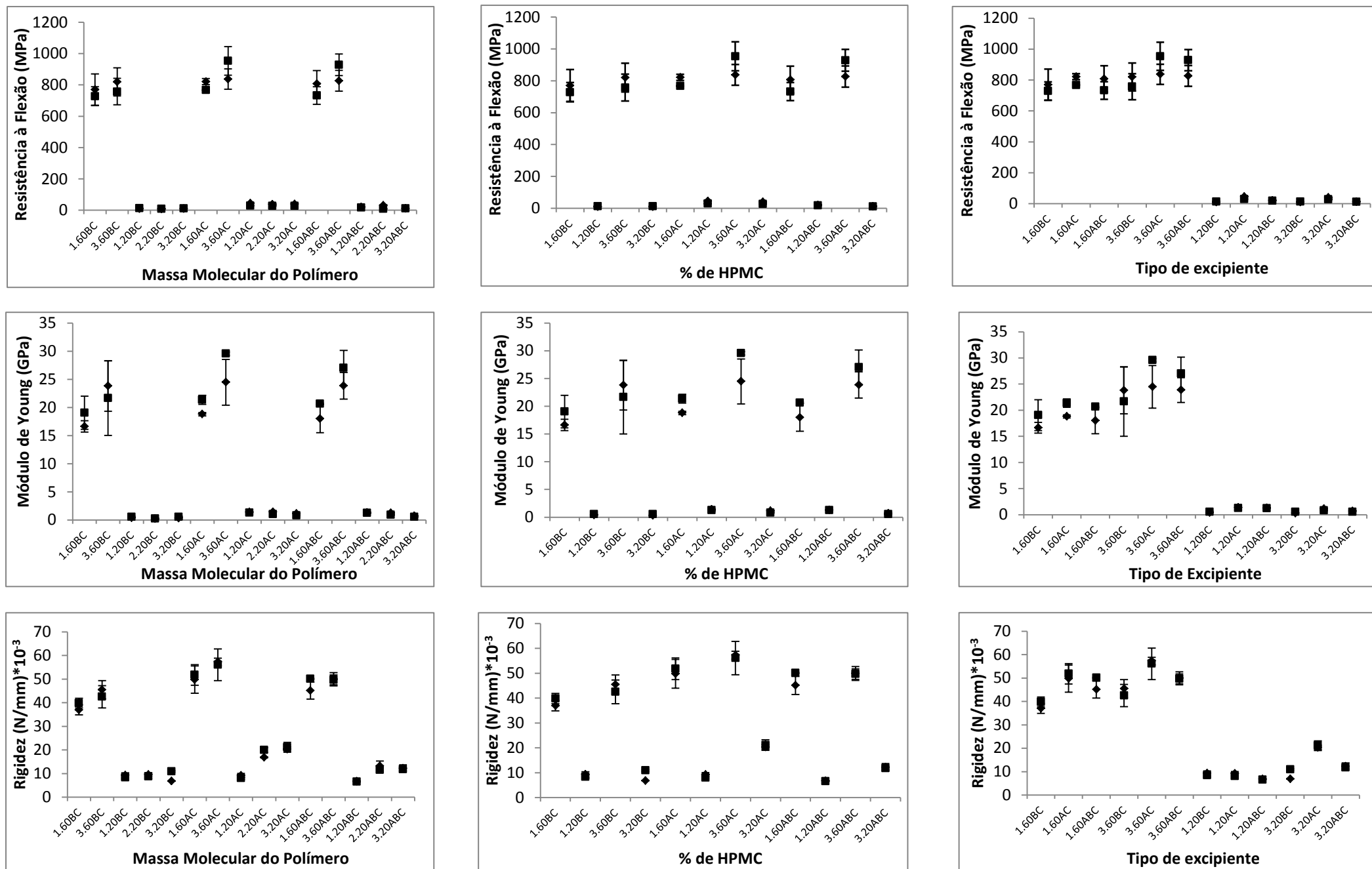


Figura 4.4: Resistência à flexão (superior), módulo de Young (meio) e rigidez (inferior) de acordo com a massa molecular do polímero (esquerda), % de HPMC (centro) e tipo de excipiente (direita), para a direcção perpendicular (losangulos) e paralela (quadrados) à direcção de extrusão.

As formulações de maior massa molecular, de maior percentagem de HPMC e constituídas por MCC, foram as que apresentaram os maiores valores de módulo de Young, ou seja são as formulações de maior elasticidade. A presença de MCC nas formulações permite que a elasticidade dos laminados seja superior aos laminados de lactose, devido à elevada força das ligações, que aguentam a deformação imposta. Também foi referido anteriormente que os laminados de MCC foram os que apresentaram menores valores de porosidade, assim era espectável que fossem os que apresentassem os maiores valores de módulo de Young, pois existe uma relação inversa entre estes dois parâmetros. <sup>[124]</sup>

Foi também observado que à medida que a massa molecular do polímero aumentou, a percentagem de HPMC aumentou, e a MCC esteve presente a rigidez dos laminados também aumentou, isto é, a resistência do material à deformação foi superior para os parâmetros referidos. Também os laminados ABC, apresentaram elevados valores de rigidez, o que mostra que a MCC foi realmente importante para garantir a grande resistência à deformação. As formulações que continham lactose apresentaram menores valores de rigidez, pois a resistência dos laminados à deformação era bastante menor, pois a estrutura dos laminados não era tão rígida tornando-se assim mais susceptíveis de serem deformados e fracturados.

#### **4.2.5 Espessura da camada de gele**

A capacidade de entumescimento das matrizes poliméricas foi analisada. A espessura da camada de gele foi definida como sendo a distância entre a frente de erosão e a frente de entumescimento. Tal como nas análises anteriores esta propriedade foi comparada entre as diferentes formulações no que diz respeito à viscosidade, percentagem de HPMC, tipo de excipiente, mas também entre os diferentes tamanhos de laminados. A velocidade de entumescimento foi também determinada e comparada entre as diferentes formulações.

Ao longo da discussão foram citados vários conceitos, sendo que dois dos quais estão bastante relacionados, ou seja por vezes foi usado o termo massa molecular do polímero ou viscosidade pois neste contexto estes dois conceitos são directamente

relacionáveis, ou seja a cadeia polimérica de maior massa molecular deverá apresentar maior viscosidade e a de menor massa molecular a menor viscosidade, esta discussão foi feita por Pham, A. T. & Lee, P. I. <sup>[87]</sup>, onde o autor explica que estes dois conceitos no contexto do entumescimento e dissolução estão relacionados.

#### **4.2.5.1 Espessura da camada de gele para os laminados 4x4**

Nesta secção a espessura da camada de gele foi analisada entre laminados 4x4 para os parâmetros viscosidade, percentagem de HPMC e tipo de excipiente presente na formulação.

Na tabela 4.7 encontra-se o registo da espessura da camada de gele que se formou em torno de todos os laminados de tamanho 4x4.

As formulações .80C (Figura 4.5) funcionaram como modelo, pois eram constituídas apenas por HPMC e cumarina e assim foi perceptível o entumescimento das cadeias poliméricas apenas na presença do fármaco. Para estas formulações foi notado que no início o entumescimento foi bem mais rápido e a partir dos 480 min começou a ser mais lento. A cadeia polimérica de maior massa molecular no final da experiência apresentou a maior espessura, face às cadeias poliméricas mais pequenas. A ordem foi a seguinte 3.80C>2.80C>1.80C. Estes resultados estão em concordância com o que foi referido por Jamzad, S., *et al.* <sup>[76]</sup> e Sung, K. C., *et al.* <sup>[80]</sup>, ou seja as cadeias de massa molecular superior/maior viscosidade, apresentam maior espessura de gele. Também no trabalho realizado por Wan, L. S., *et al.* <sup>[105]</sup> os autores concluíram que o volume hidrodinâmico ocupado pelas cadeias poliméricas é superior para polímeros de viscosidade superior e desta forma maior será a massa de gel que se forma ao longo do tempo, justificando a relação observada anteriormente.



**Tabela 4.7: Espessura da camada de gele para os laminados 4x4, em função do tempo, na presença de água.**

ID	Formulação	Espessura da camada de gele (mm)					
		Tempo de medição (min)					
		1	60	120	240	480	1440
C	1.80	0.30 ± 0.01	0.61 ± 0.11	1.03 ± 0.06	2.38 ± 0.09	4.35 ± 0.27	5.30 ± 0.06
	2.80	0.24 ± 0.03	0.62 ± 0.15	1.52 ± 0.05	3.03 ± 0.18	4.79 ± 0.19	6.41 ± 0.06
	3.80	0.33 ± 0.16	1.35 ± 0.03	2.09 ± 0.07	3.72 ± 0.11	5.53 ± 0.18	6.62 ± 0.04
BC	1.60	0.27 ± 0.02	0.64 ± 0.04	2.19 ± 0.11	4.29 ± 0.28	4.29 ± 0.48	4.73 ± 0.48
	2.60	0.32 ± 0.07	0.98 ± 0.11	2.24 ± 0.14	3.08 ± 0.00	3.38 ± 0.25	5.58 ± 0.47
	3.60	0.29 ± 0.03	1.24 ± 0.24	1.43 ± 0.07	2.90 ± 0.04	4.45 ± 0.33	5.69 ± 0.23
	1.40	0.21 ± 0.09	1.58 ± 0.36	1.87 ± 0.30	3.55 ± 0.24	4.17 ± 0.33	4.25 ± 0.40
	2.40	0.32 ± 0.09	2.28 ± 0.18	2.46 ± 0.42	3.76 ± 0.07	4.59 ± 0.22	5.36 ± 0.15
	3.40	0.25 ± 0.03	1.28 ± 0.03	1.90 ± 0.10	3.85 ± 0.01	4.65 ± 0.22	5.58 ± 0.08
	1.20	0.40 ± 0.05	1.46 ± 0.10	2.04 ± 0.10	3.21 ± 0.04	3.14 ± 0.12	2.35 ± 0.05
	2.20	0.35 ± 0.08	1.92 ± 0.16	2.51 ± 0.07	2.98 ± 0.12	3.22 ± 0.02	2.91 ± 0.16
	3.20	0.45 ± 0.08	1.86 ± 0.27	2.99 ± 0.37	3.40 ± 0.20	3.52 ± 0.06	4.09 ± 0.07
AC	1.60	0.62 ± 0.03	1.32 ± 0.16	1.33 ± 0.12	3.30 ± 0.45	3.91 ± 0.48	5.14 ± 0.28
	2.60	0.57 ± 0.00	0.94 ± 0.16	1.04 ± 0.15	1.87 ± 0.08	3.48 ± 0.06	5.45 ± 0.32
	3.60	0.52 ± 0.04	1.29 ± 0.02	1.25 ± 0.12	3.48 ± 0.06	4.80 ± 0.16	5.70 ± 0.12
	1.40	0.58 ± 0.18	0.89 ± 0.03	0.97 ± 0.19	1.34 ± 0.08	3.59 ± 0.13	4.14 ± 0.19
	2.40	0.49 ± 0.26	1.11 ± 0.10	1.10 ± 0.08	3.02 ± 0.42	4.83 ± 0.36	5.59 ± 0.22
	3.40	0.49 ± 0.04	0.93 ± 0.05	1.14 ± 0.39	3.78 ± 0.20	4.70 ± 0.29	5.93 ± 0.31
	1.20	0.27 ± 0.02	0.91 ± 0.00	2.33 ± 0.49	2.93 ± 0.07	3.69 ± 0.27	4.10 ± 0.16
	2.20	0.57 ± 0.06	0.79 ± 0.22	1.58 ± 0.06	3.13 ± 0.19	3.69 ± 0.13	4.40 ± 0.06
	3.20	0.59 ± 0.11	1.08 ± 0.18	1.25 ± 0.02	3.04 ± 0.21	3.80 ± 0.12	4.62 ± 0.12
ABC	1.60	0.28 ± 0.04	0.70 ± 0.05	1.72 ± 0.33	3.37 ± 0.11	4.62 ± 0.37	5.48 ± 0.26
	2.60	0.39 ± 0.11	1.04 ± 0.19	1.25 ± 0.24	3.39 ± 0.19	4.20 ± 0.58	5.61 ± 0.32
	3.60	0.48 ± 0.04	0.68 ± 0.11	3.14 ± 0.45	4.28 ± 0.10	5.00 ± 0.17	5.67 ± 0.13
	1.40	0.18 ± 0.04	1.30 ± 0.26	1.36 ± 0.17	1.62 ± 0.14	2.35 ± 0.07	4.48 ± 0.14
	2.40	0.32 ± 0.03	1.57 ± 0.13	2.14 ± 0.31	2.53 ± 0.29	4.96 ± 0.33	4.86 ± 0.36
	3.40	0.28 ± 0.07	1.05 ± 0.02	2.06 ± 0.25	4.67 ± 0.30	4.88 ± 0.07	4.92 ± 0.18
	1.20	0.31 ± 0.11	1.88 ± 0.22	2.93 ± 0.05	3.11 ± 0.16	3.41 ± 0.22	3.34 ± 0.14
	2.20	0.53 ± 0.01	1.13 ± 0.03	2.42 ± 0.30	2.99 ± 0.17	4.09 ± 0.04	3.95 ± 0.35
	3.20	0.51 ± 0.07	0.94 ± 0.11	2.44 ± 0.07	3.47 ± 0.16	4.24 ± 0.17	4.20 ± 0.26

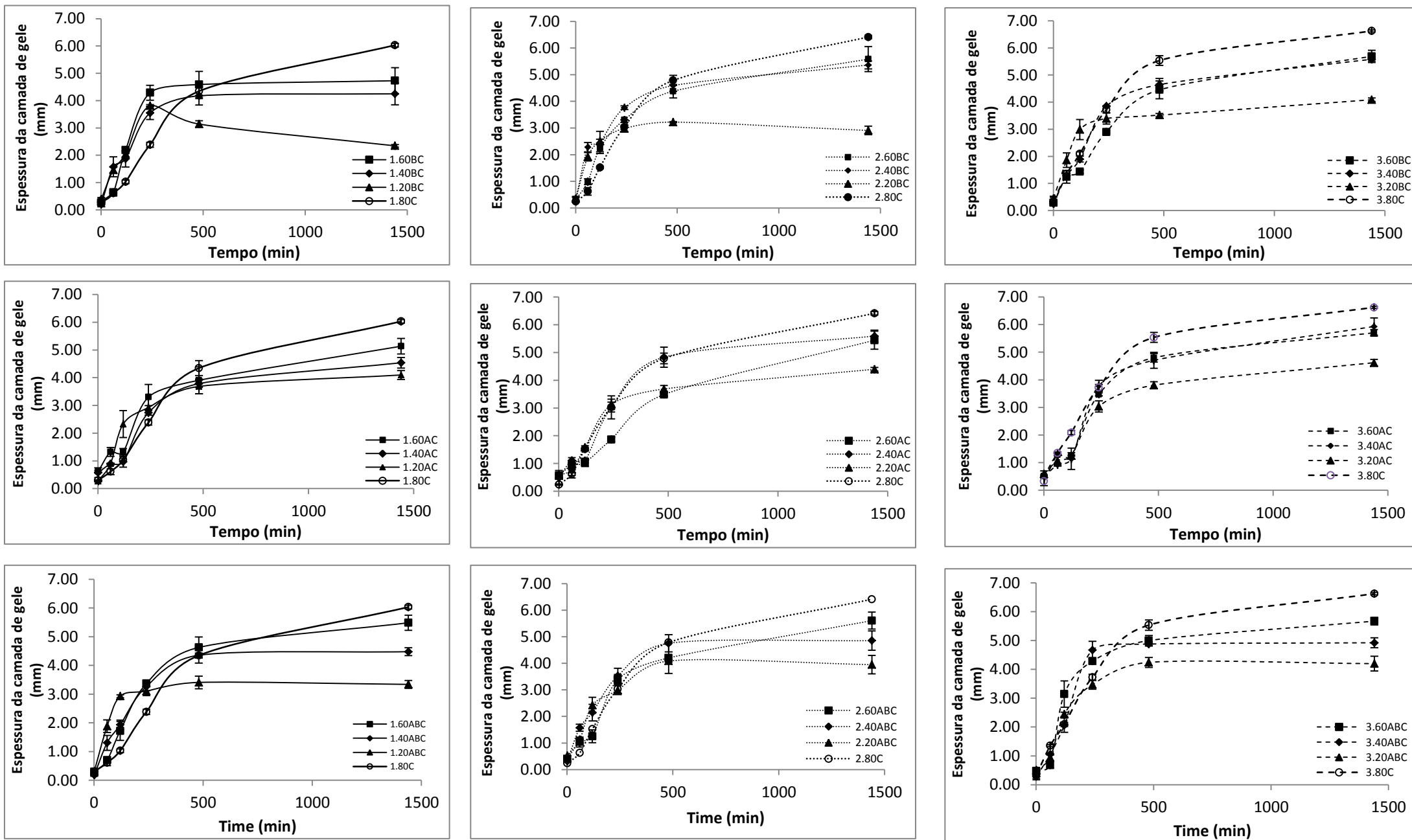


Figura 4.5: Espessura da camada de gele de acordo com a viscosidade (da esquerda para a direita) tipo de excipiente (cima para baixo) e percentagem de HPMC para os laminados 4x4.

Todos os laminados BC de maior viscosidade (3) apresentaram os maiores valores de entumescimento. No caso das cadeias menos viscosas (1 e 2) e de baixa percentagem em HPMC foi notório que após 480 min de ensaio se registou o fenómeno de erosão, uma vez que as cadeias poliméricas de menor massa molecular ao apresentarem uma menor capacidade de retenção de água tornam as matrizes mais vulneráveis à penetração pelo solvente e consequentemente à erosão como foi reportado por Colombo, P., *et al.* <sup>[94]</sup>, Nazzal, S., *et al.* <sup>[100]</sup> e Kavanagh, N. & Corrigan, O. <sup>[108]</sup>. A erosão deveu-se também não só à baixa percentagem de HPMC nas formulações (20%) como também à solubilidade da lactose em água. <sup>[63]</sup> Com estes resultados observou-se não só a importância da percentagem do polímero na formulação, como referido por Campos- Campos-Aldrete, M. E. & Villafuerte-Robles, L. <sup>[86]</sup>, Wan, L. S., *et al.* <sup>[105]</sup> e Kavanagh, N. & Corrigan, O. <sup>[108]</sup>, bem como o efeito da presença de excipientes bastante solúveis na formulação. A presença de lactose na formulação permitiu que o meio de dissolução (água) penetrasse na matriz mais rapidamente, quando comparado a formulações de excipientes não solúveis no líquido de dissolução ou em que a percentagem de lactose fosse baixa como referido pelos autores Chatchawalsaisin, J., *et al.* <sup>[41]</sup> e Maghsoodi, M., *et al.* <sup>[96]</sup> nos seus trabalhos. Nas formulações de baixa viscosidade e baixa percentagem de lactose a erosão já não se verificou, foi atingido um estado estacionário que eventualmente com o passar do tempo possivelmente seria seguido pela erosão.

Para os laminados .40BC verificou-se que inicialmente a velocidade de entumescimento era mais rápida e constante, e no fim do ensaio, estes tinham tendência para alcançar um estado estacionário. O autor Konrad, R., *et al.* <sup>[103]</sup> explicou no seu artigo que a observação de um entumescimento constante no início dos ensaios pode ser um sinal de uma sincronização entre as frentes de erosão e dissolução, explicando assim a fase inicial do entumescimento deste laminados.

As formulações compostas por MCC (AC) apresentaram um tempo de latência no início dos ensaios. Foi referido por Wan, L. S., *et al.* <sup>[105]</sup> e Talukdar, M. M. & Kinget, R. <sup>[111]</sup> que esta observação indica que a MCC devido à sua “estrutura esponjosa” não hidratou tão rapidamente como os laminados BC, devido à sua insolubilidade. As formulações AC de baixa viscosidade e baixa percentagem de HPMC, durante o tempo

da experiência, não registaram erosão, como as formulações BC. Isto pôde estar também relacionado com o carácter hidrofóbico da MCC, bem como a sua grande capacidade de retenção de água, fazendo com que o fenómeno da erosão não fosse registado durante as 1440 horas do ensaio. <sup>[19,63]</sup> Para todas as combinações de formulações testadas foi evidente que, as cadeias mais viscosas foram as que apresentaram a maior espessura de camada de gele (Figura 4.5), tal como autores Jamzad, S., *et al.* <sup>[76]</sup>, Sung, K. C., *et al.* <sup>[80]</sup> e Wan, L. S., *et al.* <sup>[105]</sup> tinham observado.

O comportamento dos laminados ABC é bastante similar aos laminados AC e a erosão superficial dos laminados nunca foi registada. Para todos os conjuntos de formulações, foi observado que as constituídas por polímeros de maior viscosidade foram as que apresentam uma maior espessura da camada de gele (Figura 4.5) como já citado anteriormente.

Para as formulações BC, foi notado que à medida que a quantidade de HPMC diminuía na formulação a espessura do gele também diminuía. Feita a comparação entre as formulações também se verificou que as cadeias mais pequenas apresentavam um menor entumescimento, assim tal como referido anteriormente não apenas a percentagem de polímero na formulação é importante, mas também o grau de viscosidade da cadeia polimérica, sendo este assunto discutido por Jamzad, S., *et al.* <sup>[76]</sup>, Sung, K. C., *et al.* <sup>[80]</sup>, Campos-Aldrete, M. E. & Villafuerte-Robles, L. <sup>[86]</sup>, Khanvilkar, K. H., *et al.* <sup>[88]</sup>, Miranda, A., *et al.* <sup>[90]</sup> e Williams, D. H., *et al.* <sup>[110]</sup> nos seus trabalhos. <sup>[75]</sup>

A influência do tipo de excipiente presente na formulação foi analisada. No caso dos laminados de menor massa molecular e de elevada e intermédia percentagem de HPMC (60% e 40%) verificou-se que foram os laminados ABC os que apresentaram a maior espessura de gele, seguindo-se pelos AC e BC. Este resultado não era esperado, pois as formulações ABC continham lactose na sua constituição e os valores deveriam estar compreendidos entre AC e BC. Mas tomando o desvio padrão em conta, verificou-se que o desvio padrão de AC permitiu que estes apresentassem os maiores valores de espessura de gele. No caso de polímeros de menor viscosidade e de baixa percentagem em HPMC (20%) (1.20BC/AC/ABC) notou-se uma grande diferença entre os laminados. Os laminados AC foram os que apresentaram o maior valor de espessura de gele, no fim da experiência, seguindo-se os ABC e por fim os BC.

Estes resultados estão de acordo com os resultados apresentados por Maghsoodi, M., *et al.* <sup>[96]</sup>, em que a explicação baseia-se na solubilidade dos excipientes no meio de dissolução. Com já foi referido anteriormente, para o laminado 1.20BC foi observada erosão de superfície que foi evitada com o aumento da viscosidade do polímero (3). Assim pareceu que a maior viscosidade pôde reverter este fenómeno, mesmo quando presente elevadas percentagens de excipientes bastante solúveis (lactose).

No caso de cadeias de viscosidade intermédia e elevado conteúdo em HPMC, não foi registada qualquer tendência, no que diz respeito ao tipo de excipiente usado. Quando a percentagem de HPMC diminuiu notou-se que os laminados BC (lactose) foram os que apresentaram um gele de menor espessura, os AC os que apresentaram maior espessura e os ABC valores intermédios, estando assim de acordo com o referido por Maghsoodi, M., *et al.* <sup>[96]</sup>, tendo por base a solubilidade dos excipientes.

Nos laminados 2.20BC também se observou o fenómeno de erosão superficial após 480 min de experiência, tal como em 1.20BC, mas em menor extensão, devido à maior viscosidade da cadeia polimérica.

No caso de polímeros de elevada viscosidade (3) e elevada percentagem de HPMC nada se conseguiu concluir acerca da influência do tipo de excipiente. Nos casos em que a percentagem de HPMC é inferior (20% e 40%) as diferenças já foram mais evidentes, AC apresentou a maior espessura, seguido ABC e este por BC. No caso de cadeias poliméricas muito viscosas, mesmo com baixa percentagem de HPMC o fenómeno de erosão da superfície nunca foi notado.

O entumescimento dos laminados deu-se predominantemente na direcção axial, estando estes resultados em concordância com o referido por vários autores Gao, G. & Meury, R. H. <sup>[71]</sup>, Lamberti, G., *et al.* <sup>[84]</sup>, Conti, S., *et al.* <sup>[89]</sup> e Rajabi-Siahboomi, A. R., *et al.* <sup>[98]</sup>, apesar destes autores terem feito os seus estudos em comprimidos. O autor Yang, L., *et al.* <sup>[113]</sup> no seu trabalho mostrou que a espessura do gele que se forma tanto na direcção radial como na direcção axial não apresentou valores muito diferentes, contudo os valores da direcção axial predominavam face à radial.

De acordo com tudo o que foi dito é possível concluir que à medida que a viscosidade aumentou, a espessura da camada de gele que se formou foi maior ao

longo do tempo. Os laminados .80C foram os que apresentam os maiores valores de espessura de gele face a todos os laminados. Estes laminados eram os que continham a maior percentagem de HPMC (80%), evidenciando o papel da HPMC no entumescimento dos laminados sem qualquer outra interferência de formulação.

Os valores de espessura variaram entre 2 e 7 mm, sendo que os maiores correspondiam aos laminados .80C e os inferiores aos laminados .20BC.

No que diz respeito à percentagem de HPMC nos laminados foi visível que os valores de espessura foram inferiores à medida que a percentagem do polímero diminuiu. Os laminados constituídos por MCC foram os que apresentaram os maiores valores de espessura. O aumento da espessura do gele de BC para AC foi mais evidente no caso das cadeias poliméricas de menor massa molecular em que a percentagem de HPMC era pequena. Foi previamente referido que nos casos de elevada percentagem de HPMC e elevada viscosidade, o efeito da substituição do excipiente não foi significativo, como no caso anterior baixa percentagem em HPMC e cadeias poliméricas de baixa massa molecular.

#### **4.2.5.2 Análise do efeito dos diferentes tamanhos na espessura do gele formado**

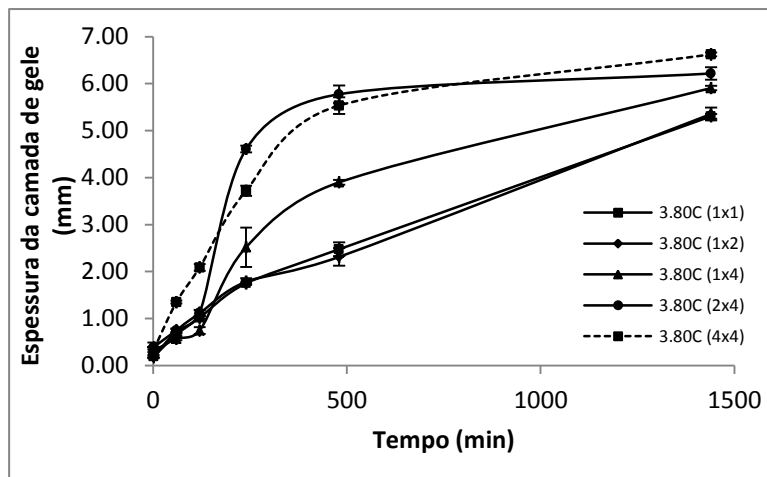
Além dos três parâmetros que foram analisados, também o efeito da área de superfície foi analisado. Neste estudo apenas as cadeias de HPMC de maior massa molecular foram usadas, pois foi nelas que a maior espessura de gele foi observada, devido à maior viscosidade.

Tal como no ensaio anterior, neste ensaio os laminados 3.80C de vários tamanhos funcionaram como modelo. Foi observado que os laminados 4x4 e 2x4 apresentaram valores de espessura de gele no fim da experiência bastante parecidos, sendo que o valor de 2x4 era um pouco inferior. O laminado 1x4 apresentou uma espessura inferior a 2x4, sendo que os laminados 1x2 e 1x1 apresentaram valores bastante semelhantes entre si mas inferiores a 1x4. Os laminados de maiores dimensões 4x4, 2x4 e 1x4, face aos de menores dimensões apresentaram, inicialmente, um entumescimento mais rápido, podendo este resultado ter por base a

**Tabela 4.8: Espessura da camada de gele que se formou em função do tempo para todas as dimensões produzidas das formulações 3 na presença de água\*<sup>2</sup>.**

Formulação	Dimensão dos laminados (mm)	Espessura da camada de gele (mm)					
		Tempo (min)					
		1	60	120	240	480	1440
3.80C	1x1	0.19 ± 0.03	0.66 ± 0.03	1.02 ± 0.03	1.75 ± 0.02	2.48 ± 0.14	5.31 ± 0.05
	1x2	0.18 ± 0.01	0.74 ± 0.06	1.12 ± 0.05	1.79 ± 0.13	2.31 ± 0.20	5.35 ± 0.28
	1x4	0.31 ± 0.03	0.57 ± 0.03	0.75 ± 0.07	2.52 ± 0.42	3.90 ± 0.05	5.91 ± 0.05
	2x4	0.39 ± 0.00	0.75 ± 0.04	1.13 ± 0.06	4.61 ± 0.07	5.78 ± 0.19	6.22 ± 0.23
3.60BC	1x1	0.17 ± 0.00	1.07 ± 0.05	1.44 ± 0.12	2.40 ± 0.16	3.80 ± 0.19	4.11 ± 0.28
	1x2	0.05 ± 0.00	1.37 ± 0.22	1.34 ± 0.11	1.91 ± 0.05	3.85 ± 0.01	4.44 ± 0.14
	1x4	0.17 ± 0.01	0.77 ± 0.01	1.46 ± 0.06	2.09 ± 0.07	4.09 ± 0.19	4.73 ± 0.21
	2x4	0.13 ± 0.04	0.96 ± 0.20	1.00 ± 0.02	3.33 ± 0.01	4.13 ± 0.13	4.85 ± 0.19
3.40BC	1x1	0.18 ± 0.13	1.58 ± 0.02	1.64 ± 0.02	3.14 ± 0.22	2.97 ± 0.20	2.67 ± 0.09
	1x2	0.20 ± 0.00	1.19 ± 0.05	1.34 ± 0.01	3.15 ± 0.39	3.33 ± 0.11	3.32 ± 0.10
	1x4	0.30 ± 0.06	2.50 ± 0.12	3.00 ± 0.01	3.34 ± 0.12	3.33 ± 0.24	3.60 ± 0.07
	2x4	0.18 ± 0.04	1.99 ± 0.09	2.93 ± 0.05	3.19 ± 0.18	3.58 ± 0.22	4.78 ± 0.16
3.20BC	1x1	0.24 ± 0.03	1.08 ± 0.04	1.63 ± 0.04	2.86 ± 0.38	2.89 ± 0.11	2.29 ± 0.17
	1x2	0.34 ± 0.00	1.12 ± 0.07	1.73 ± 0.08	2.49 ± 0.07	2.96 ± 0.09	2.79 ± 0.05
	1x4	0.49 ± 0.01	1.12 ± 0.11	2.29 ± 0.02	3.01 ± 0.05	3.08 ± 0.11	3.36 ± 0.43
	2x4	0.23 ± 0.01	1.26 ± 0.17	2.48 ± 0.23	3.18 ± 0.06	3.72 ± 0.04	3.42 ± 0.02
3.60AC	1x1	0.32 ± 0.05	1.08 ± 0.07	1.18 ± 0.15	1.92 ± 0.02	2.66 ± 0.16	5.37 ± 0.04
	1x2	0.05 ± 0.00	0.89 ± 0.01	1.32 ± 0.01	2.04 ± 0.05	2.65 ± 0.14	5.39 ± 0.05
	1x4	0.28 ± 0.06	1.20 ± 0.13	1.72 ± 0.39	2.06 ± 0.01	2.83 ± 0.25	5.57 ± 0.08
	2x4	0.10 ± 0.03	1.20 ± 0.01	1.24 ± 0.10	1.99 ± 0.09	2.80 ± 0.09	5.63 ± 0.36
3.40AC	1x1	0.19 ± 0.01	0.83 ± 0.04	1.34 ± 0.04	1.92 ± 0.02	2.99 ± 0.19	4.77 ± 0.24
	1x2	0.19 ± 0.00	0.95 ± 0.05	1.22 ± 0.02	2.10 ± 0.06	2.81 ± 0.09	5.00 ± 0.13
	1x4	0.22 ± 0.02	0.88 ± 0.05	1.59 ± 0.05	1.96 ± 0.09	2.73 ± 0.10	5.02 ± 0.05
	2x4	0.45 ± 0.06	0.60 ± 0.06	0.84 ± 0.05	1.45 ± 0.08	2.42 ± 0.24	5.45 ± 0.13
3.20AC	1x1	0.30 ± 0.03	0.83 ± 0.05	1.41 ± 0.05	2.20 ± 0.20	3.39 ± 0.23	2.38 ± 0.33
	1x2	0.41 ± 0.06	0.89 ± 0.05	1.30 ± 0.08	1.97 ± 0.07	3.38 ± 0.14	2.95 ± 0.07
	1x4	0.26 ± 0.06	0.65 ± 0.03	1.14 ± 0.05	2.06 ± 0.19	2.85 ± 0.00	3.10 ± 0.06
	2x4	0.17 ± 0.02	0.65 ± 0.01	1.26 ± 0.09	1.93 ± 0.07	2.75 ± 0.12	3.45 ± 0.03

\*<sup>2</sup> o valor da espessura do gele para o tamanho 4x4 está presente na Tabela 4.7



**Figura 4.6:** Espessura da camada de gele que se formou para todas as dimensões dos laminados 3.80C.

superfície exposta ao meio, tendo em conta que foi referido por Siepmann, J., *et al.* <sup>[106]</sup>, que a percentagem de entumescimento era proporcional à área de superfície exposta.

Para os laminados de menores dimensões notou-se que o entumescimento ao longo do tempo do ensaio assumiu um comportamento linear. O autor Konrad, R., *et al.* <sup>[103]</sup> explicou no seu artigo que a observação de um entumescimento constante no início dos ensaios poderá ser um sinal de uma sincronização entre as frentes de erosão e dissolução e poderá ser a explicação para estes resultados, que ao contrário dos laminados de maiores dimensões, apresentaram esta tendência ao longo de toda a experiência.

Para os laminados BC (Figura 4.7) foi notado que à medida que o tamanho aumentou a espessura da camada de gele que se formou era maior (no final da experiência), apesar das diferenças que se registaram não serem muito significativas. No caso dos laminados de elevada percentagem de HPMC, verificou-se que o entumescimento inicial foi mais rápido, e a partir dos 480min tendia para um estado estacionário (para todos os tamanhos). Apesar das diferenças não serem muito significativas, pôde estabelecer-se a seguinte ordem espessura de gele formado 4x4> 2x2> 1x4> 1x2> 1x1, estando o resultado de acordo com o que Siepmann, J., *et al.* <sup>[106]</sup> referiu no seu trabalho.

Para o conjunto 3.40BC e 3.20BC, verificou-se que os laminados mais pequenos (1x1 e 1x2) após os 480min sofreram um fenómeno de erosão de superfície. Isto pôde



ser explicado com base nos tamanhos diminutos terem menor capacidade de retenção de água e também pela presença de lactose que contribuiu para a erosão mais rápida como reportado por Colombo, P., *et al.* <sup>[94]</sup>, Nazzari, S., *et al.* <sup>[100]</sup> e Kavanagh, N. & Corrigan, O. <sup>[108]</sup>.

Os laminados BC, no final do ensaio, apresentaram resultados significativamente diferentes entre os diferentes tamanhos, sendo as alterações mais evidentes quando a percentagem de lactose era superior. Esta evidência pode estar relacionada com a solubilidade da lactose, que ao criar poros no interior do laminado (devido à sua solubilização) contribuiu para a menor ou maior espessura de gel que se formou consoante o tamanho.

Para as formulações AC, à medida que o tamanho aumentou, não se notaram grandes diferenças entre a espessura do gele que se formou. Com exclusão dos laminados 4x4, verificou-se que os tamanhos 2x4, 1x4, 1x2 e 1x1 das formulações 3.60 e 3.40 apresentavam um comportamento linear, podendo novamente ser uma indicação da sincronização das frentes de erosão e difusão tal como referiu Konrad, R., *et al.* <sup>[103]</sup>. Possivelmente devido à menor superfície exposta, as cadeias poliméricas quando foram colocadas em contacto com a água tiveram a capacidade de manter um entumescimento constante ao longo do tempo, quando comparado com laminados maiores, que entumesceram mais rápido ao início, tendendo depois para um estado estacionário.

Para os laminados 3.20AC foi observado que os dois tamanhos menores apresentaram erosão superficial tal como em 3.20BC.

Para as formulações 3.60ABC (Figura 4.7), foi observado o mesmo comportamento descrito para 3.60AC. Foi também verificado que as diferenças de espessura, no final do ensaio para os diferentes tamanhos não eram muito significativas.

Assim observou-se que os laminados que continham lactose foram os que entumesceram (inicialmente) mais rápido, porém no final do ensaio não foram os que apresentaram os maiores valores de espessura da camada de gele, observando-se ainda que alguns laminados foram afectados pela erosão de superfície. Para as formulações compostas por MCC e MCC:lactose as diferenças na espessura do gele

não foram muito significativas, sendo que para todos os tamanhos com exceção de 4x4, se verificou um comportamento linear, assumindo que assim que quando a MCC está presente nas formulações o entumescimento é mais lento, porém mantém-se linear até quase o final do ensaio, o mesmo não se verificou para os mesmo tamanhos dos laminados BC.

Para o conjunto 3.80C observou-se que todos os tamanhos apresentavam os maiores valores de espessura de gele.

Apesar de este ensaio ter tido como objectivo primordial a análise da espessura do gele formado em função do tamanho do laminado, também foi possível analisar se os resultados obtidos anteriormente acerca do tipo de excipiente presente e da percentagem de HPMC se mantinham. Assim os laminados que mais entumesceram foram os constituídos por elevada percentagem de HPMC (3.80C) e também aqueles que continham MCC na sua constituição e elevada percentagem de HPMC (3.60AC, 3.60ABC, 3.40AC) como mencionado por Jamzad, S., *et al.* <sup>[76]</sup>, Sung, K. C., *et al.* <sup>[80]</sup> e Wan, L. S., *et al.* <sup>[105]</sup>.

As formulações que continham apenas lactose e baixa percentagem de HPMC apresentaram os valores mais baixos de espessura de gele formado como mencionado por Colombo, P., *et al.* <sup>[94]</sup>, Nazzal, S., *et al.* <sup>[100]</sup> e Kavanagh, N. & Corrigan, O. <sup>[108]</sup>.

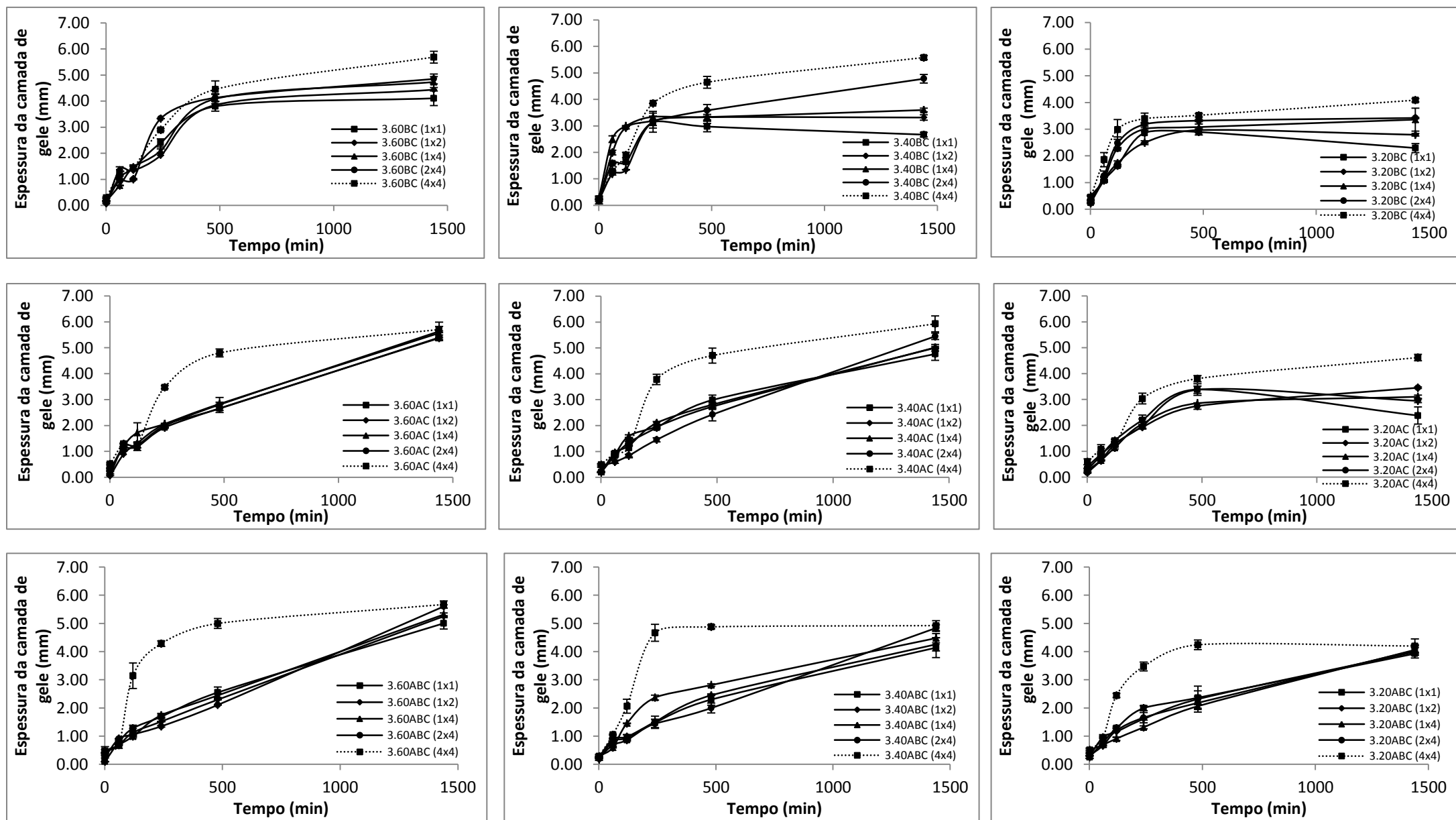


Figura 4.7: Espessura da camada de gele que se formou tendo em conta os diferentes tamanhos de laminados produzidos.

#### 4.2.5.3 Velocidade média de entumescimento

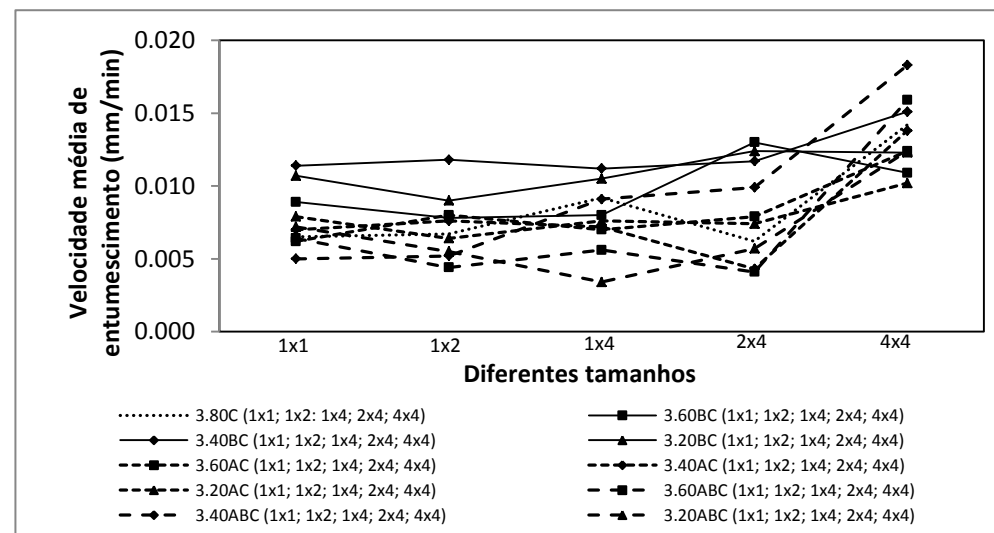
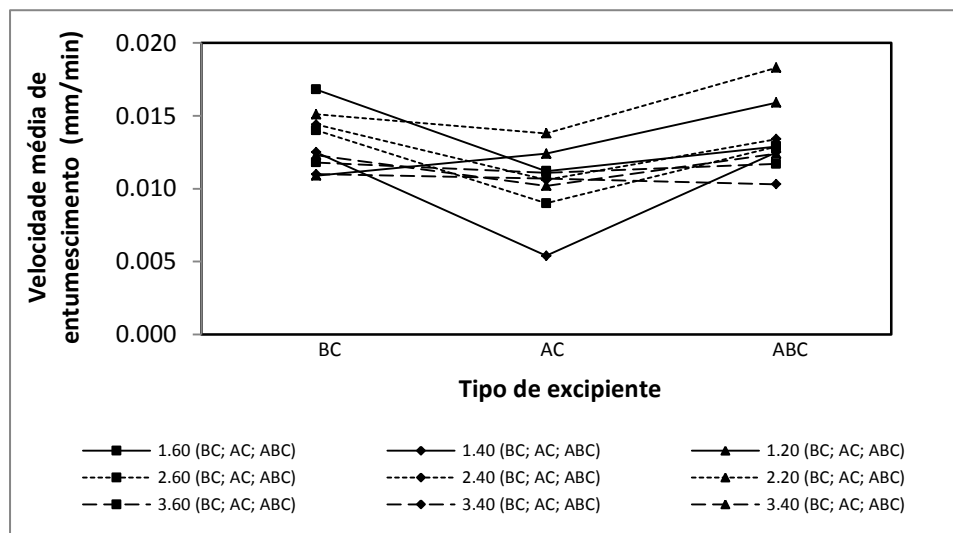
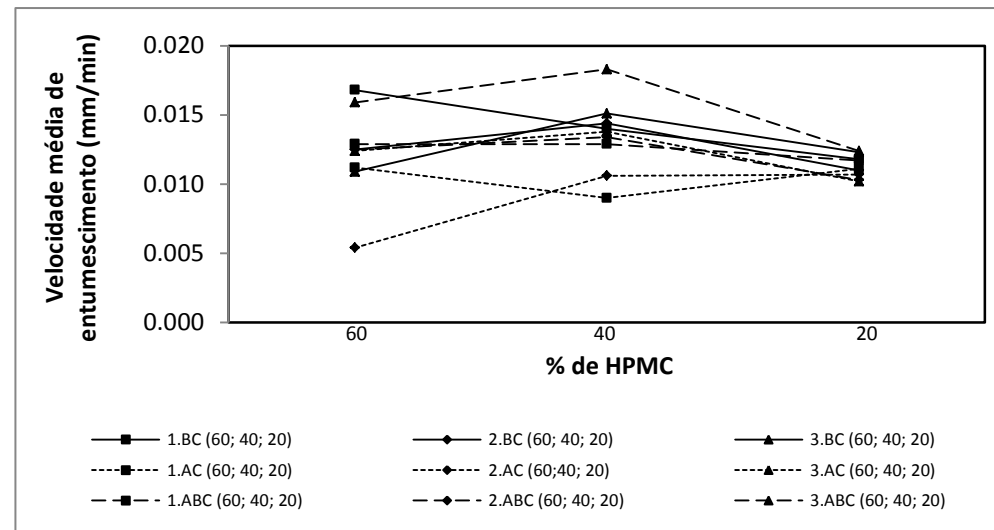
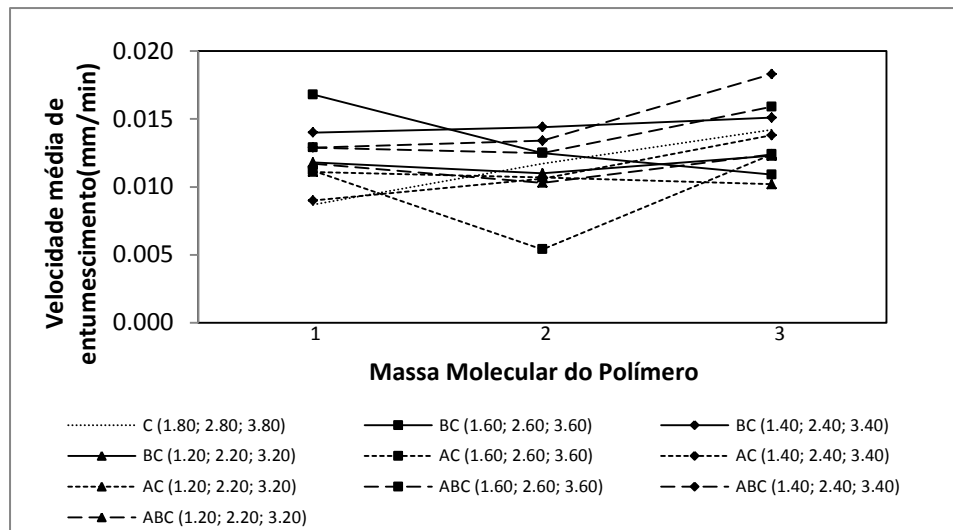
Foi analisada a influência do tipo de excipiente, massa molecular do polímero, e a percentagem de HPMC dos laminados na velocidade de entumescimento, bem como a sua área de superfície. O cálculo deste valor foi feito entre os 0 e os 240 min, pois a partir deste momento observou-se que alguns laminados tendiam para o estado estacionário, assim este valor foi estabelecido para todas as formulações.

A influência do aumento da viscosidade não foi evidente, contudo Pham, A. T. & Lee, P. I. <sup>[87]</sup> e Dewan, I., *et al.* <sup>[93]</sup> referiram que formulações mais viscosas teriam uma velocidade de entumescimento maior. Para o caso das formulações .80C, que apresentaram os maiores valores de espessura de gele formado após 1440 min, não se observou que fossem estes os laminados com os maiores valores de velocidade de entumescimento. Assim formulações que deveriam ter apresentado maior taxa de entumescimento deveriam ter sido as formulações de elevada percentagem em HPMC, não tendo sido isso que se verificou. Porém os resultados obtidos anteriormente para a espessura de gele que se formou estão de acordo com o citado pelos autores.

Ao analisar-se a influência da percentagem de HPMC, notou-se que à medida que a percentagem de HPMC aumentou na formulação a velocidade de entumescimento também foi superior, pois se a HPMC é um polímero que entumesce na presença de água, quanto maior a percentagem de HPMC maior a velocidade de entumescimento, tal como referiram os autores contudo Pham, A. T. & Lee, P. I. <sup>[87]</sup> e Wan, L. S., *et al.* <sup>[105]</sup>. Anteriormente foi visto que os laminados que continham maior percentagem de HPMC foram os que no fim do ensaio apresentaram os valores de espessura de gele mais elevados.

Os laminados que apresentaram a maior velocidade de entumescimento foram os ABC seguidos pelos BC e estes por AC, apesar de se ter observado, no final do ensaio da determinação da espessura de gele formado, que os laminados AC eram os que apresentavam o maior valor de espessura de gele. Porém também anteriormente foi discutido que os laminados AC apresentavam um tempo de latência, o que justifica a não apresentação dos maiores valores de velocidade de entumescimento.

Foi observado que a grande maioria dos valores de velocidade de entumescimento se encontrou na gama 0.0100-0.0150mm/min.



**Figura 4.8:** Variação na velocidade de entumescimento de acordo com a massa molecular do polímero, % de HPMC, tipo de excipiente e diferentes tamanhos de laminados.

No que diz respeito às dimensões dos laminados foi registado que quando o tamanho aumenta de 2x4 para 4x4, a velocidade de entumescimento aumentou de forma mais acentuada. Isto relaciona-se com o facto de quanto maior for a área exposta, maior será a absorção e retenção de água pelo laminado, não só inicialmente mas ao longo de todo o ensaio, tal como foi explicado por Siepmann, J., *et al.* <sup>[106]</sup>.

#### **4.2.6 Testes de dissolução**

O perfil de libertação da cumarina das matrizes poliméricas foi analisado ao longo de 20 horas. Tal como nos casos anteriores este parâmetro foi estudado para os diferentes tamanhos de cadeia (viscosidade), percentagem de HPMC, tipo de excipiente presente e diferentes tamanhos de laminados.

##### **4.2.6.1 Testes de dissolução para os laminados de tamanho 4x4**

No caso do conjunto .80 C (Figura 4.9) foi visível que os laminados, a diferença de libertação, no final do teste não foi muito grande. A maior diferença esteve presente entre os 200 e os 400 min, onde foi notado que os laminados constituídos HPMC K4M apresentaram a maior percentagem de libertação. Isto pode ser explicado com base nas diferentes viscosidades entre as diferentes cadeias, sendo que as cadeias maiores (3) por seres mais viscosas, ao formarem um gele de maior espessura em torno do laminado, criam uma barreira que retém a cumarina no interior por mais tempo. Estes resultados foram também obtidos por vários autores nomeadamente por Jamzad, S., *et al.* <sup>[76]</sup>, Sung, K. C., *et al.* <sup>[80]</sup>, Tiwari, S. B., *et al.* <sup>[83]</sup>, Campos-Aldrete, M. E. & Villafuerte-Robles, L. <sup>[86]</sup>, Pham, A. T. & Lee, P. I. <sup>[87]</sup>, Maghsoodi, M., *et al.* <sup>[96]</sup>, Kavanagh, N. & Corrigan, O. <sup>[108]</sup> e Williams, D. H., *et al.* <sup>[110]</sup>, confirmando os resultados obtidos.

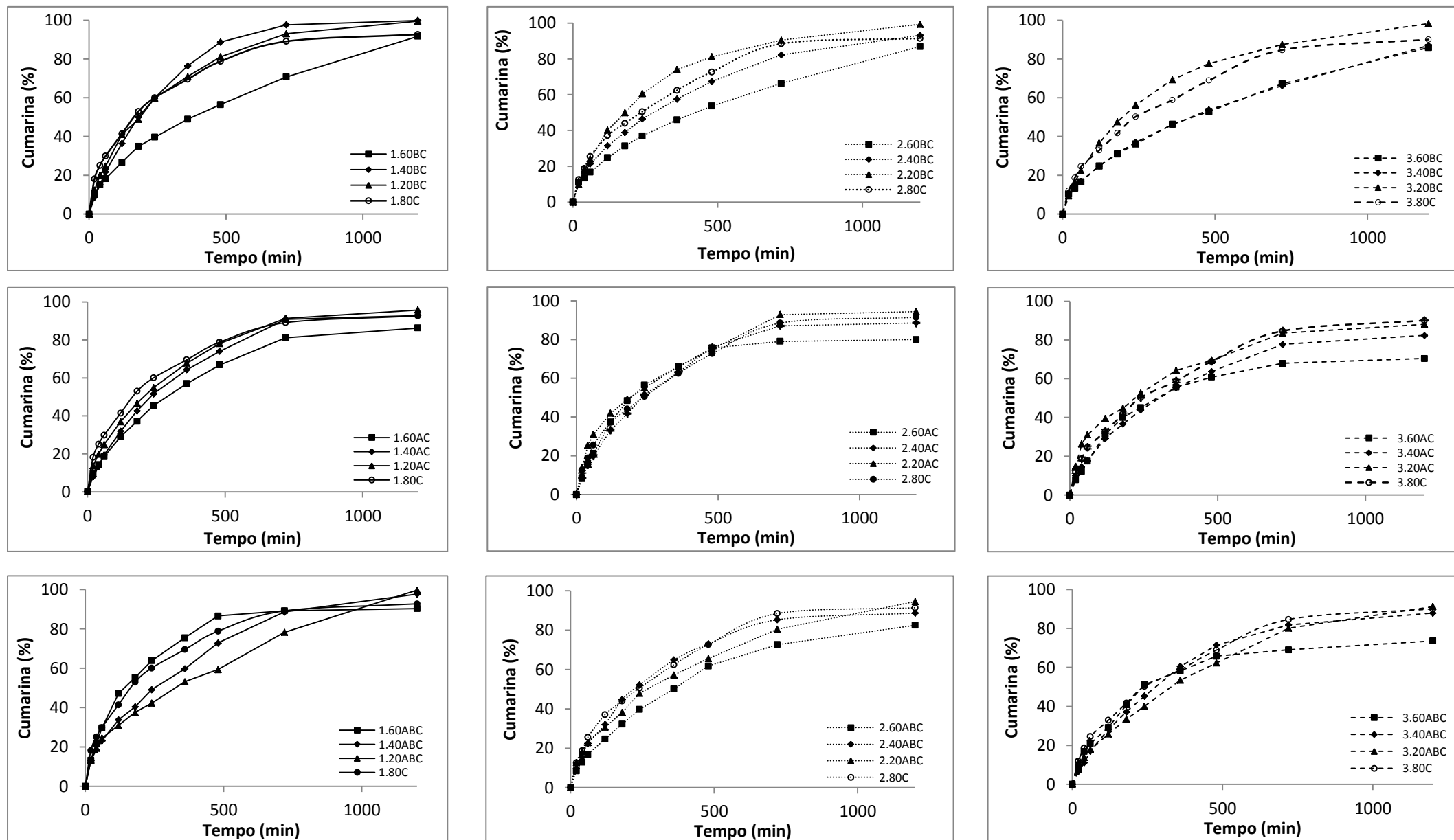


Figura 4.9: Libertação da cumarina tendo em conta a viscosidade (esquerda para direita), tipo de excipiente (cima para baixo) e percentagem de HPMC para todos os laminados 4x4.

No que diz respeito ao conjunto BC, apesar de não terem sido visíveis grandes diferenças no perfil de libertação das diferentes cadeias, notou-se que a cadeia mais pequena foi a que mais libertou. Foi verificado que o laminado que maior libertação apresentava após os 1220 min foi o 1.20BC, devido não só ao elevado conteúdo em lactose como também à baixa viscosidade das cadeias, assim estes dois factores contribuíram para a maior percentagem de libertação, como referido por Chatchawalsaisin, J., *et al.* <sup>[41]</sup>.

Para o conjunto AC notou-se que à medida que a viscosidade diminuiu, a percentagem de cumarina libertada aumentou. A percentagem de libertação foi superior nas cadeias de menor viscosidade e inferior nas de maior viscosidade, as de viscosidade intermédia apresentaram uma libertação intermédia, tal como era esperado e referido no trabalho de Pham, A. T. & Lee, P. I. <sup>[87]</sup>. Para a família ABC o comportamento que foi notado para AC, manteve-se.

Os laminados que continham apenas lactose, o efeito da viscosidade na libertação foi menos acentuado, do que em ABC e AC, possivelmente devido à solubilidade de lactose, que devido à sua dissolução no meio fez com que os laminados se tornassem mais porosos. Estes laminados foram os que apresentavam menor espessura do gele e consequentemente foram os que apresentaram uma maior libertação, como referido por Campos-Aldrete, M. E. & Villafuerte-Robles, L. <sup>[86]</sup>.

Para as formulações AC e ABC o efeito entre as diferentes cadeias foi mais pronunciado quando a percentagem de HPMC é elevada. Quando a percentagem de HPMC foi baixa, os efeitos não foram tão notados, possivelmente a reposição de HPMC por outros excipientes, minimizou os efeitos da HPMC como referido por Sung, K. C., *et al.* <sup>[80]</sup>.

Para o conjunto BC foi observado que quanto maior a percentagem de HPMC na formulação menor a libertação de cumarina, também referido por Sung, K. C., *et al.* <sup>[80]</sup>. Assim sendo quanto maior for a percentagem de HPMC na formulação maior será a espessura de gele formado, e assim maior será o atraso na libertação do fármaco. No caso de baixa percentagem de HPMC a libertação será superior, não só pela baixa percentagem de HPMC como também devido à elevada percentagem de lactose, como



referenciado por Song, B., *et al.* <sup>[44]</sup> e Maghsoodi, M., *et al.* <sup>[96]</sup>, o efeito conjunto destes dois factores.

Para o conjunto AC e ABC, também foram observadas as mesmas tendências que para BC. Assim quanto maior a percentagem de HPMC menor a libertação como referido por Sung, K. C., *et al.* <sup>[80]</sup>, Tiwari, S. B., *et al.* <sup>[83]</sup> e Wan, L. S., *et al.* <sup>[105]</sup>. Porém entre os diferentes elementos notou-se maiores diferenças para AC e ABC do que para BC. Possivelmente a presença de MCC ao causar uma menor solubilização do laminado fez com que o entumescimento causado pela presença de HPMC fosse mais evidente. As diferenças ao nível da porosidade, analisadas anteriormente, também afectam a libertação. Os laminados AC e ABC foram os que apresentaram os menores valores de porosidade, assim sendo quando menor a porosidade menor a libertação tal como referiram Chatchawalsaisin, J., *et al.* <sup>[41]</sup> e Song, B., *et al.* <sup>[44]</sup>.

Analisando o tipo de excipiente notou-se que as formulações BC foram as que apresentaram uma maior percentagem de libertação, devido à presença de lactose, tal como Chatchawalsaisin, J., *et al.* <sup>[41]</sup>, Song, B., *et al.* <sup>[44]</sup> e Maghsoodi, M., *et al.* <sup>[96]</sup> referiram nos seus trabalhos. Entre AC e ABC, verificou-se que os laminados ABC apresentaram uma maior libertação, devido à presença de lactose na formulação. Assim foi evidente que a presença da lactose nas formulações foi bastante importante, na medida que aumenta a libertação da cumarina, pois a sua presença fez com que a difusão do tampão na matriz fosse aumentada, e a cumarina fosse difundida mais rapidamente, tal como Maghsoodi, M., *et al.* <sup>[96]</sup> referiram no seu trabalho. Por sua vez, a presença de MCC nas formulações de fármacos muito solúveis foi importante em libertação controlada, pois irá atrasar a sua libertação.

Outro parâmetro que está bastante relacionado com a libertação de um fármaco, segundo o trabalho de Levina, M. & Rajabi-Siahboomi, A. R. <sup>[112]</sup> é a força de compressão, assim sendo quanto maior for a força de compressão menor será a percentagem de libertação do fármaco. E este facto também foi constatado, assim as formulações constituídas por lactose, de cadeia polimérica menor e em que a percentagem de HPMC foi menor, apresentaram, aquando da extrusão, forças de extrusão menores, e foram estes os laminados que apresentaram as maiores

percentagens de libertação de cumarina, sendo desta forma comprovado o referido pelos autores.

Por tudo o que foi analisado foi possível concluir que à medida que a cadeia polimérica aumentou (a viscosidade também aumenta), a libertação de cumarina foi inferior. À medida que a percentagem de HPMC na formulação diminuiu a libertação foi superior. No que diz respeito aos excipientes presentes, os laminados que continham MCC foram os que mais atrasaram a libertação da cumarina e os laminados que continham lactose foram os que maior percentagem de cumarina libertaram.

Estes resultados quando comparados com os resultados obtidos na determinação da espessura do gele formado mostraram uma relação inversa entre eles. Pois enquanto o aumento da cadeia polimérica, a maior percentagem de HPMC e a presença de MCC nas formulações contribuiu para uma maior espessura de gele formado, estes mesmo factores contribuíram para uma menor libertação de cumarina. Sendo isto explicado com base no gele que se formou em torno dos laminados, que ao criar uma barreira retarda a difusão, quando maior for essa barreira menor será a percentagem de libertação. Porém em casos de elevada solubilidade de fármacos que queiram ser usados em formas farmacêuticas de libertação controlada, a conjugação destes factores pode ser vantajoso.

#### **4.2.6.2 Perfil de libertação para as formulações de maior massa molecular de polímero (3)**

Além dos parâmetros atrás analisados, tal como nos estudos da espessura da camada de gele, foi observada a influência da dimensão dos laminados nos resultados da dissolução. Neste estudo apenas foram usados os laminados de maior massa molecular (3) com 20 e 60% de HPMC.

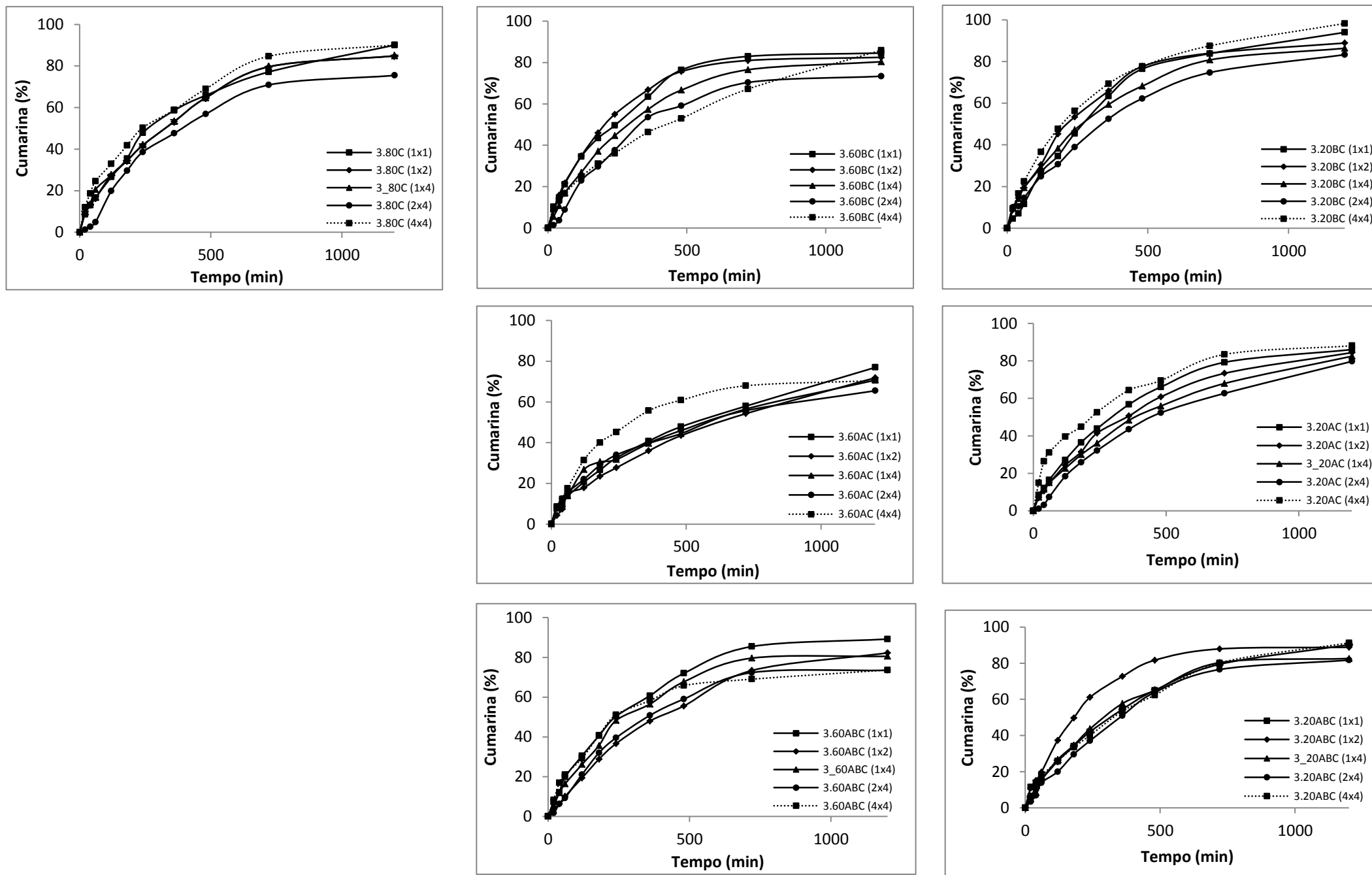


Figura 4.10 : Liberação de cumarina de laminados com vários tamanhos para formulações BC (superior), AC (meio), ABC (inferior) e C (superior esquerdo).

Foi observado, com exceção dos laminados 4x4, que à medida que a dimensão dos laminados aumentou a percentagem de cumarina que se libertou foi menor. Apesar dos laminados de maiores dimensões não seguirem esta tendência, ou seja, estes laminados deveriam apresentar a menor libertação de foram os que apresentaram a maior percentagem de libertação. Os estes resultados não estão em concordância com os resultados obtidos para a espessura da camada de gele que se formou, em que os laminados 4x4 foram os que apresentaram a maior espessura de gele, daí que fosse espectável que fossem o que tivessem a menor libertação.

Foi observado nos ensaios de entumescimento que à medida que o tamanho aumentava, a espessura da camada de gele que se formava também era superior. Assim era realmente esperado que esta tendência se mantivesse mas de forma oposta, nos ensaios de dissolução.

Também foi notado que os laminados 3.80C foram os que apresentaram um maior entumescimento, porém não foram os que apresentaram a menor percentagem de libertação. Os laminados que menor percentagem de libertação apresentaram foram os laminados 3.60AC, que a seguir a 3.80C foram os que apresentaram a maior espessura de gele formado. Os maiores valores de percentagem libertada estavam presentes nas formulações que continham lactose, devido à sua solubilidade. A solubilidade ao influenciar a menor espessura de camada de gel que se forma, fez com que o atraso na libertação fosse inferior, quando comparado com os laminados que continham MCC na sua constituição.

Os resultados obtidos a partir dos testes de dissolução revelaram que a HPMC funcionou com um sistema de libertação controlada, mesmo quando em pequena percentagem na formulação. Combinando vários parâmetros, incluindo vários tamanhos de cadeia polimérica, o que implicou diferentes viscosidades, percentagens de HPMC, tipo de excipiente, diferentes dimensões de laminados, diferentes percentagens de libertação poderão ser alcançadas.

#### **4.2.6.3 Análise da libertação da cumarina com base no $t_{50}$**

Os resultados da dissolução foram ainda analisados tendo em conta o  $t_{50}$ , que corresponde ao tempo que demora a que 50% de cumarina seja libertada.

A análise foi feita tendo em conta a massa molecular do polímero, a percentagem de HPMC, tipo de excipiente e também dimensão dos laminados.

Nas tabelas que se seguem estão representados os valores de  $t_{50}$  para todos os laminados 4x4 (Tabela 4.9) bem como para os diferentes tamanhos analisados (Tabela 4.10) das formulações de maior massa molecular (3).

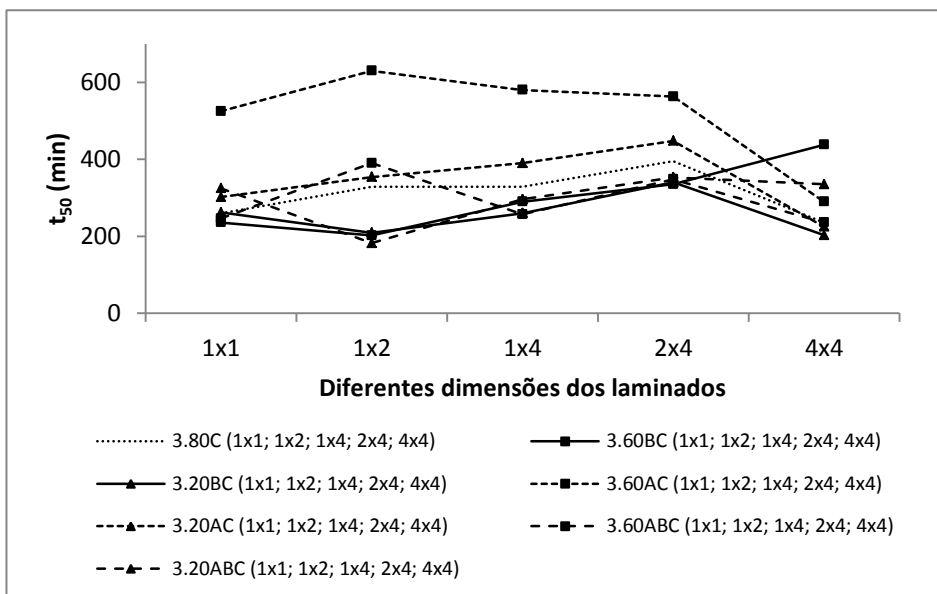
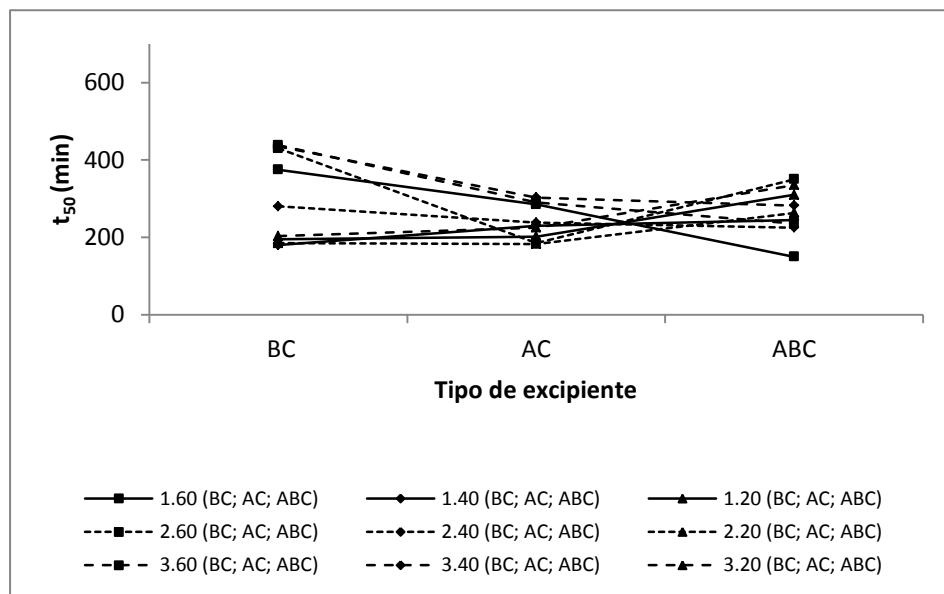
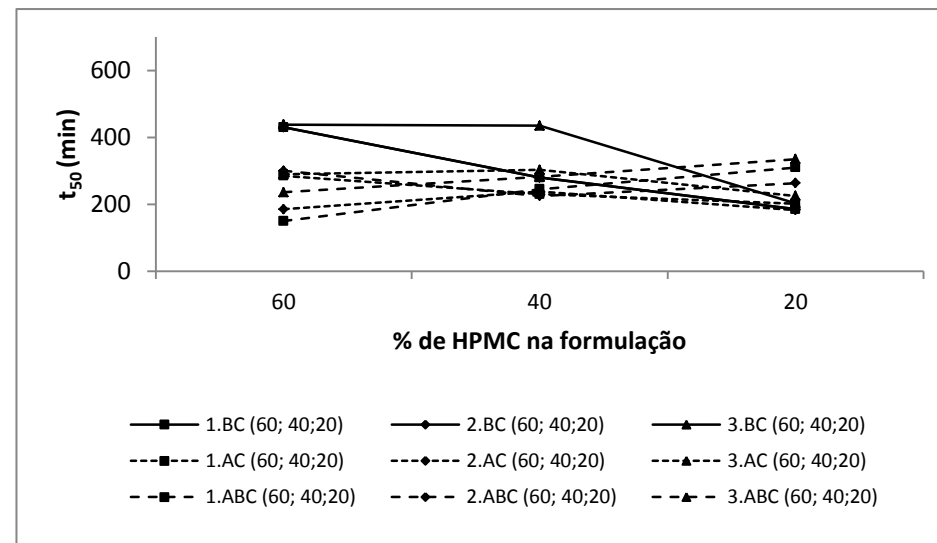
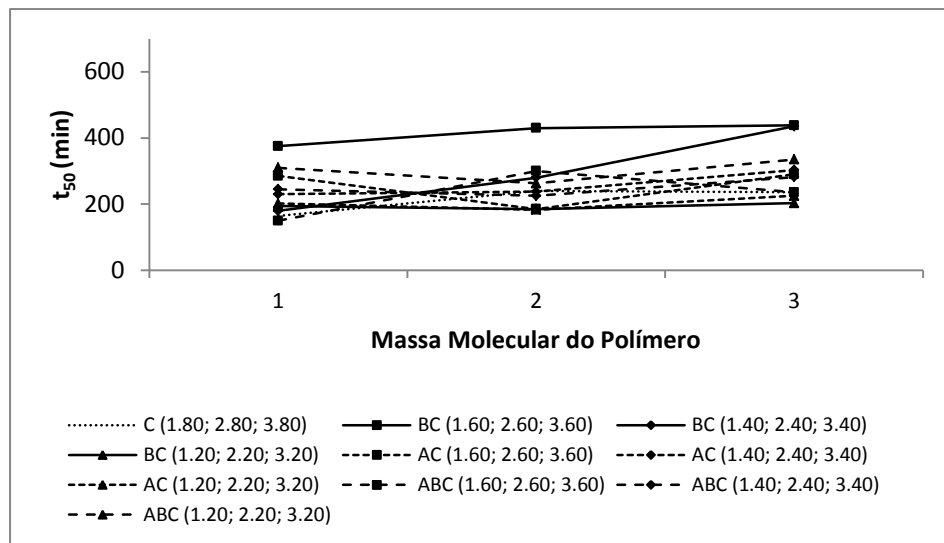
**Tabela 4.9: Tempo correspondente a 50% de libertação de cumarina para os laminados 4x4.**

Formulação	$t_{50}$ (min)	Formulação	$t_{50}$ (min)	Formulação	$t_{50}$ (min)	Formulação	$t_{50}$ (min)
1.80C	165	1.60BC	375	1.60AC	285	1.60ABC	150
2.80C	240	2.60BC	430	2.60AC	185	2.60ABC	300
3.80C	236	3.60BC	438	3.60AC	290	3.60ABC	236
		1.40BC	180	1.40AC	230	1.40ABC	245
		2.40BC	280	2.40AC	238	2.40ABC	225
		3.40BC	435	3.40AC	303	3.40ABC	282
		1.20BC	195	1.20AC	202	1.20ABC	310
		2.20BC	185	2.20AC	183	2.20ABC	263
		3.20BC	203	3.20AC	225	3.20ABC	335

**Tabela 4.10: Tempo correspondente a 50% de libertação de cumarina pelos diferentes tamanhos de laminados produzidos.**

ID	$t_{50}$ (min)						
	Formulações						
	3.20BC	3.60BC	3.20AC	3.60AC	3.20ABC	3.60ABC	3.80C
1x1	262	236	302	525	325	246	260
1x2	209	202	354	630	182	390	329
1x4	260	290	390	580	296	257	329
2x4	340	335	448	563	353	348	395

Pela análise da Figura 4.11, verificou-se que à medida que a massa molecular polimérica aumentou o  $t_{50}$  aumentava em alguns mas noutros diminuía, pois verificou-se através dos perfis de libertação da cumarina, que ao tempo correspondente a 50% libertação havia alteração na libertação entre os diferentes polímeros, ou seja por vezes a cadeia de maior viscosidade apresentou uma maior libertação. Porém tendo em conta os desvios padrão que são mais elevados no início do que no fim do ensaio de libertação, as diferenças observadas no  $t_{50}$  poderão ser atenuadas. O que se concluiu no ensaio dissolução para este parâmetro, foi que o aumento da massa molecular conduziu a uma diminuição na percentagem de libertação da cumarina.



**Figura 4.11:** Valor de  $t_{50}$  para todos os parâmetros analisados, massa molecular do polímero (superior esquerda) percentagem de HPMC (superior direita), tipo de excipiente (inferior esquerda) e diferentes dimensões dos laminados (inferior direita).

Com a diminuição da percentagem de HPMC na formulação, notou-se um comportamento oscilatório entre os vários conjuntos, era expectável, tal como nos ensaios de dissolução, que à medida que a HPMC diminuía a percentagem libertada fosse superior. O que se registou, foi, que algumas formulações de elevada percentagem de HPMC libertavam 50% de cumarina em menor período de tempo, face a formulações que continham menor percentagem; porém no final dos ensaios de dissolução os laminados de menor percentagem em HPMC foram os que apresentaram a maior libertação. Por estes resultados pôde ver-se que o comportamento das formulações ao longo do ensaio não foi igual.

No que diz respeito aos excipientes usados, era expectável que os laminados contendo lactose fossem sempre os que apresentassem o menor período de tempo, porém tal como nos anteriores isto não se verificou.

Os resultados obtidos para as diferentes dimensões dos laminados, não estiveram de acordo com o esperado, tal como os perfis de dissolução obtidos. Aquando da análise destes resultados notou-se que apenas um conjunto de laminados (3.60BC) evidenciou o comportamento expectável, ou seja a medida que o tamanho do laminado aumenta, a libertação seria inferior, ou seja o tempo que o laminado precisa para libertar os 50% de cumarina foi superior, estando também em concordância com os resultados do entumescimento.

## 5 – Conclusões

Este trabalho consistiu na produção de um novo sistema de liberação controlada de fármacos, usando a hidroxipropilmetilcelulose, que provou ser bastante adequada.

Os defeitos de *shark skinning* e rugosidade de superfície foram analisados e mostraram ser independentes da massa molecular polimérica. Laminados que continham elevada percentagem de lactose (.20 BC) apresentaram *shark skinning*. E laminados constituídos por elevadas percentagens de HPMC (.60 e .80) apresentaram um efeito mais acentuado de rugosidade de superfície.

Concluiu-se que à medida que a massa molecular polimérica aumentou, bem como a percentagem de HPMC, a força de extrusão também aumentou. A presença de MCC também fez com que a força fosse superior.

Os valores de densidade aumentaram à medida que a massa molecular polimérica aumentou, a HPMC diminuiu e pela presença de MCC. Os valores de porosidade foram superiores para formulações de massas poliméricas menores e para elevadas percentagens de lactose. Foi verificada uma relação inversa entre destes dois parâmetros.

Também a resistência à flexão, o módulo de Young e a rigidez foram determinados. Os laminados de maior massa molecular, maior percentagem de HPMC e em que a MCC estava presente foram os que apresentaram os maiores valores para os três parâmetros da caracterização mecânica. A presença de massas moleculares superiores, maior percentagem de HPMC e presença de MCC, fez com que os laminados apresentassem uma grande resistência à flexão, uma grande elasticidade, e grande rigidez; face a laminados de menor massa molecular, baixa percentagem de HPMC e presença de lactose.

Verificou-se que a largura, o comprimento e a espessura do laminado, após a secagem, eram diferentes das dimensões iniciais, após a extrusão. A espessura apresentou expansão face aos valores originais enquanto a largura e o comprimento



apresentaram contracção. Contudo estes valores em módulo mostram que a maior alteração ocorreu na espessura.

Em contacto com água ou fluidos, a HPMC hidrata e entumesce, assim foi notado que à medida que a massa molecular do polímero aumentou (viscosidade aumenta), bem como a percentagem de HPMC e a presença de MCC contribuíram para que a espessura da camada de gele que se formou fosse superior. Também foi notado que laminados de maiores dimensões apresentam uma espessura de gele superior.

O entumescimento afectou a libertação da cumarina da matriz polimérica, uma vez que a camada de gele que se formou em torno da forma farmacêutica foi responsável pelo atraso da libertação. Assim notou-se uma relação inversa entre estas duas medições. Os laminados que continham menor percentagem de HPMC, menor viscosidade e maior percentagem de lactose foram os que tiveram maiores percentagens de libertação. No que diz respeito às dimensões o comportamento inverso não foi observado para os laminados de maior dimensão. No caso das dimensões mais pequenas verificou-se que devido à menor camada de gele, a libertação foi superior, porém na dimensão maior a libertação deveria ser inferior devido ao maior entumescimento, mas não se verificou.

Por tudo o que foi referido é possível dizer que no caso de fármacos pouco solúveis as formulações de lactose, de massa molecular intermédia ou pequena e baixa percentagem de HPMC podem ser uma boa forma de veicular uma forma farmacêutica com fármacos pouco solúveis. Para fármacos muito solúveis, formulações de MCC, massa molecular polimérica elevada e percentagem de HPMC podem ser uma boa forma de as veicular. Sendo que os tamanhos 1x1 serão os mais adequados à administração oral.

## 6 – Sugestões de trabalho futuro

Sugiro que futuramente numa tentativa de evitar o passo de secagem que foi bastante moroso, chegando a demorar cerca de 8 dias, se utilizem técnicas que evitem a utilização de solventes. Em vez de se produzirem laminados, poderia tentar-se produzir comprimidos por compressão directa, evitando assim a utilização de água e o processo de secagem.

Eventualmente a extrusão poderia ser associada a esferonização, para produzir *pellets*, usando as mesmas formulações para perceber se as massas que funcionam para produzir laminados também originam bons *pellets*, pois foi tentada uma mistura de 1:1:2 de MCC:lactose:água, bastante descrita em artigos para formulação de *pellets*, e quando esta mistura foi utilizada na produção de laminados, estes apresentaram *shark skinning* bastante acentuado, o que inviabilizou a sua utilização, mesmo tentando várias velocidades de extrusão.

A utilização de uma técnica de extrusão por fusão - *hot melt extrusion* - para a produção de laminados poderia também ser usada, pois é uma técnica que não utiliza solventes, evitando assim o processo de secagem, bem como o período que as massas estão a repousar antes da extrusão (24h). As matérias-primas, MCC, HPMC e lactose, já foram testadas em HME e funcionaram bem.

A microscopia electrónica de varrimento (SEM) poderia ser utilizada para analisar a topografia da superfície após a extrusão e após secagem. A rugosidade de superfície deveria ser também medida, usando um perfilômetro de laser, para analisar as diferenças entre as formulações, uma vez a análise visual não é muito precisa.

Uma técnica alternativa para analisar o entumescimento poderá ser testada, nomeadamente a técnica de RMN *imaging*. É uma técnica que analisa todas as alterações dimensionais na camada de gele e do núcleo rígido, podendo ser aplicada aos laminados e não é destrutiva.

Utilizar algumas das formulações para realizar testes de dissolução e medição da espessura de gele que se forma, substituindo a cumarina por um fármaco mais solúvel

(cloridrato de propranolol), para se poder comparar a libertação a partir de matrizes hidrofílicas tendo o fármaco solubilidade diferente.

Realização de testes de dissolução a diferentes pHs, de forma a simular o tracto gastrointestinal. Ou seja ao longo de 12h, de 3 em 3h o pH do meio de dissolução vai sendo substituído. Nas primeiras 3h usar HCl 0.1N, seguindo-se de tampão acetato pH 4.0, tampão fosfato pH 6.8 e para terminar usar tampão fosfato a pH 7.4. Desta forma perceber-se-ia qual a influência dos pHs na libertação da SA, uma situação mais realista aquando da administração oral de formas farmacêuticas.

## 7 – Referências Bibliográficas

- 1 Pezzini, B., *et al.* (2007). Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 43(4):491-502.
- 2 [http://www.who.int/topics/pharmaceutical\\_products/en/](http://www.who.int/topics/pharmaceutical_products/en/) (consultado em 05-05-2011)
- 3 Prista, L., Alves, C., Morgado, R. & Lobo, J. (Eds), (2002). Tecnologia Farmacêutica. (pp 105- 110, 325-328, 535-562). *Fundação Calouste Gulbenkian*, Lisboa.
- 4 Liu, L., Wang, S. & Hu, M. (2009). Oral Absorption Basics: Pathways, Physico-chemical and Biological Factors Affecting Absorption. In Qiu, Y., Chen, Y. & Zhang G (Eds). *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*. (pp 265-284). *Academic Press*, EUA.
- 5 Banker, G. & Anderson, N. (2001). Comprimidos. In Lanchman, L., Lieberman, H. & Kanig, J. (Eds). *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica*. *Fundação Calouste Gulbenkian*, Lisboa.
- 6 Andrews, G. P., *et al.* (2008). The manufacture and characterisation of hot-melt extruded enteric tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 69(1):264 - 273.
- 7 York, P. (2002). The design of dosage forms. In Aulton (Ed). *Pharmaceutics, The science of dosage form design*. (pp 1-12). *Churchill Livingstone*, NY.
- 8 Pinto, J. (2010). Site-specific drug delivery systems within the gastro-intestinal tract: from the mouth to the colon. *International Journal of Pharmaceutics*, 395(1-2):44 – 52.
- 9 <http://www.manualmerck.net/?id=32> (consultado em 10-05-2011)
- 10 Widmaier, E. P., Raff, H. & Strang, K. (2004). Human Physiology The mechanisms of body function. (563-578). *McGRAW-HILL*, NY.
- 11 Winfield, A. (2009). Routes of administration and dosage forms. In Winfield, A., Rees, J. & Smith, I. (Eds). *Pharmaceutical Practice*. (pp 211-218). *Churchill Livingstone*, NY.
- 12 Ashford, M. (2002). The gastrointestinal tract – physiology and drug absorption. In Aulton, Michael (Ed). *Pharmaceutics, The science of dosage form design*. (pp 217-233). *Churchill Livingstone*, NY.

- 13 Long, M. & Chen, Y. (2009). Dissolution Testing of Solid Products. In Qiu, Y., Chen, Y. & Zhang G (Eds). *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*. (pp 319-337). *Academic Press*, EUA.
- 14 Qiu, Y. & Chen, Y. (2009). Development of Modified-Release Solid Oral Dosage Forms. In Qiu, Y., Chen, Y. & Zhang G (Eds). *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*. (pp 501-516). *Academic Press*, EUA.
- 15 Faure, A., *et al.* (2001). Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: A review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 52(3):269-277.
- 16 Sever, N., *et al.* (2009). Process Analytical Technology in Solid Dosage Development and Manufacturing. In Qiu, Y., Chen, Y. & Zhang G (Eds). *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*. (pp 827-839). *Academic Press*, EUA.
- 17 Zhou, D., *et al.* (2009). Drug Stability and Degradation Studies. In Qiu, Y., Chen, Y. & Zhang G (Eds). *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*. (pp 87-117). *Academic Press*, EUA.
- 18 Erkoboni, D. (2003). Extrusion/Spheronization. In Ghebre-Sellassie, I. & Martin, C. (Eds). *Pharmaceutical Extrusion Technology*. (pp 287-332). *Marcel Dekker*, NY.
- 19 Newton, J. M. (2007). Extrusion and Extruders. In Swarbrick, James (Ed). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. (pp 1712 – 1728). *Informa Healthcare*, NY.
- 20 Breitenbach, J. (2002). Melt extrusion: from process to drug delivery technology. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 54(2):107-117.
- 21 Corbett, H. O. (1968). *Laminating extrusion die*. US Patent 3,398,431.
- 22 Chisholm, D. & Schrenk, W. J. (1971). *Method of extruding laminates*. US Patent 3,557,295.
- 23 Wells, L. J., *et al.* (2005). The effect of temperature on the extrusion behavior of a polymer/ceramic refractory paste. *Journal of Materials Science*, 40(2):315-321.
- 24 Chohan, R. K. & Newton, J. M. (1996). Analysis of extrusion of some wet powder masses used in extrusion/spheronisation. *International Journal of Pharmaceutics*, 131(2):201-207.
- 25 Yu, A. B., *et al.* (1999). Liquid maldistribution in particulate paste extrusion. *Powder Technology*, 103(2):103-109.
- 26 Mascia, S., *et al.* (2006). Liquid phase migration in the extrusion and squeezing of microcrystalline cellulose pastes. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29(1):22-34.

- 27 Crowley, M. M., *et al.* (2007). Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part I. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 33(9):909–926.
- 28 Vervaet, C., *et al.* (1995). Extrusion-spheronisation – A literature review. *International Journal of Pharmaceutics*, 116(2):131-146.
- 29 Sousa, J. J., *et al.* (1995). Produção e controlo de pellets de propranolol, HCl I. Obtenção de pellets activos por extrusão/esferonização. *Revista Portuguesa de Farmácia*, 45(2):60-69.
- 30 Pinto, J. F., *et al.* (2001). Investigation on the co-extrudability and spheronization properties of wet masses. *International Journal of Pharmaceutics*, 227(1-2): 71-80.
- 31 Santos, H. M., *et al.* (2004). Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte I. Avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação. *Revista Brasileira Ciências Farmacêuticas*, 40(4):455-470.
- 32 Dukic-Ott, A., *et al.* (2009). Production of pellets via extrusion-spheronisation without the incorporation of microcrystalline cellulose: A critical review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71(1):38 -46.
- 33 Sousa, J. J., *et al.* (2002). Factors influencing the physical characteristics of pellets obtained by extrusion-spheronization. *International Journal of Pharmaceutics*, 232(1-2):91-106.
- 34 Newton, J. M. (1990). The preparation of spherical granules by extrusion/spheronisation. *Pharmaceutical Science and Technology Pharma*, 6(6):396-398.
- 35 Thommes, M. & Kleinebudde, P. (2006). Use of k-carrageenan as alternative pelletisation aid to microcrystalline cellulose in extrusion/spheronisation. I. Influence of type and fraction of filler. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 63(1):59–67.
- 36 Lustig-Gustafsson, C., *et al.* (1999). The influence of water content and drug solubility on the formulation of pellets by extrusion and spheronisation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8(2):147 – 152.
- 37 Chatlapalli, R. & Rohera B. D. (1998). Physical characterization of HPMC and HEC and investigation of their use as pelletization aids. *International Journal of Pharmaceutics*, 161(2):179-193.
- 38 Bhaskaran, S. & Lakshmi, P. K. (2010). Extrusion Spheronization – A Review. *International Journal of PharmTech Research*, 2(4):2429-2433.

- 39 Charoenthai, N., *et al.* (2007). Use of Chitosan-Alginate as Alternative Pelletization Aid to Microcrystalline Cellulose in Extrusion/Spheronization. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96(9):2469-2483.
- 40 Chatchawalsaisin, J., *et al.* (2004). The Preparation of Spherical Granules by Extrusion/Spheronization without Microcrystalline Cellulose. *Pharmaceutical Technology Europe*, 16(10):21-27.
- 41 Chatchawalsaisin, J., *et al.* (2004). The influence of chitosan and sodium alginate and formulation variables on the formation and drug release from pellets prepared by extrusion/spheronisation. *International Journal of Pharmaceutics*, 275(1-2): 41–60.
- 42 Galland, S., *et al.* (2009). Hydro-textural characterisation of wet granular media shaped by extrusion/spheronisation. *Powder Technology*, 190(1-2):48-52.
- 43 Mascia, S., *et al.* (2010). Extrusion–spheronisation of microcrystalline cellulose pastes using a non-aqueous liquid binder. *International Journal of Pharmaceutics*, 389(1-2):1-9.
- 44 Song, B., *et al.* (2007). Effects of drying technique on extrusion–spheronisation granules and tablet properties. *International Journal of Pharmaceutics*, 333(1-2):38 – 44.
- 45 Podczek, F., *et al.* (2008). The evaluation of modified microcrystalline cellulose for the preparation of pellets with high drug loading by extrusion/spheronization. *International Journal of Pharmaceutics*, 350(1-2):145-154.
- 46 Newton, J. M. (1990). The preparation of spheroids for controlled release formulations by extrusion/spheronisation.
- 47 Fechner, P., *et al.* (2003). Properties of microcrystalline cellulose and powder cellulose after extrusion/ spheronisation as studied by fourier transform raman spectroscopy and environmental scanning electron microscopy. *AAPS Pharm Sci*, 5(4):Article 31.
- 48 Chou, S., Sydow, K., *et al.* (2003). Stress relaxation in the extrusion of pastes. *Journal of the European Ceramic Society*, 23(5):637–646.
- 49 Podczek, F., *et al.* (2008). The preparation of pellets containing non-ionic surfactants by extrusion/spheronization. *International Journal of Pharmaceutics*, 361(1-2):33-40.
- 50 Sun, C. C. (2005). True Density of Microcrystalline Cellulose. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 94(10):2132-2134.
- 51 Harrison, P., *et al.* (1985). The characterization of wet powder masses suitable for extrusion-spheronisation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 37:686-691.

- 52 Tho, I., *et al.* (2003). Disintegrating pellets from a water-insoluble pectin derivative produced by extrusion/spheronisation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutis*, 56(3):371 – 380.
- 53 Venvaet, C. & Remon, J. P. (1996). Extrusion/spheronisation: Influence of the granulation process. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(1):184-189.
- 54 Dreu, R., *et al.* (2005). Physicochemical properties of granulating liquids and their influence on microcrystalline cellulose pellets obtained by extrusion-spheronisation technology. *International Journal of Pharmaceutics*, 291(1-2):99-111.
- 55 Chatchawalsaisin, J., *et al.* (2005). The preparation by extrusion/spheronization and the properties of pellets containing drugs, microcrystalline cellulose and glyceryl monostearate. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 24(1):35–48.
- 56 Podczek, F., *et al.* (2009). The influence of non-ionic surfactants on the rheological properties of drug/microcrystalline cellulose/water mixtures and their use in the preparation and drug release performance of pellets prepared by extrusion/spheronization. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 37(3-4):334-340.
- 57 Law, M. F. & Deasy, P. B. (1998). Use of hydrophilic polymers with microcrystalline cellulose to improve extrusion-spheronization. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 45(1):57- 65.
- 58 Steckel, H. & Mindermann-Nogly, F. (2004). Production of chitosan pellets by extrusion/spheronization. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57(1):107 – 114.
- 59 Prieto, S. A., *et al.* (2005). Starch–dextrin mixtures as base excipients for extrusion–spheronization pellets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 59(3):511-521.
- 60 Alvarez, L., *et al.* (2003). Powdered cellulose as excipient for extrusion–spheronization pellets of a cohesive hydrophobic drug. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 55(3):291-295.
- 61 Dukic, A., *et al.* (2007). Development of starch-based pellets via extrusion/spheronisation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 66(1):83-94.
- 62 Jain, S. P., *et al.* (2010). Alternative extrusion–spheronization aids. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 36(11):1364-1376.
- 63 Rowe, R., Sheskey, P. & Quinn, M. (Eds), (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients. (pp 129-133; 326-329; 364-369). *Pharmaceutical Press*, London.



- 64 Narang, A., *et al.* (2009). Excipient Compatibility. In Qiu, Y., Chen, Y. & Zhang G (Eds). *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice.* (pp 125-143). *Academic Press*, EUA.
- 65 Fukuda, F., *et al.* (2006). Properties of sustained release hot-melt extruded tablets containing chitosan and xanthan gum. *International Journal of Pharmaceutics*, 310 (1-2):90– 100.
- 66 Blanqué, D., *et al.* (1995). Some factors influencing the formation and in vitro drug release from matrix pellets prepared by extrusion/spheronization. *International Journal of Pharmaceutics*, 119(2):203-211.
- 67 Rauwendaal, C. (Ed), (2001). *Polymer Extrusion.* (pp 344-354). *Hanser*, Munich.
- 68 Bruce, L. D., *et al.* (2005). Properties of hot-melt extruded tablet formulations for the colonic delivery of 5-aminosalicylic acid. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 59(1):85-97.
- 69 Kamal, M. R., *et al.* (1995). The development of laminar morphology during extrusion of polymer blends. *Polymer Engineering and Science*, 35(1):41-51.
- 70 McGinity, J. W., Repka, M. A., Koleng, J. J. & Zhang, F. (2007). Hot-Melt Extrusion Technology. In Swarbrick, James (Ed). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.* (pp 2004 – 2020). *Informa Healthcare*, NY.
- 71 Gao, G. & Meury, R. H. (1996). Swelling of Hydroxypropyl Methylcellulose Matrix Tablets. 1. Characterization of Swelling Using a Novel Optical Imaging Method. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85(7):724-731.
- 72 Qiu, Y. (2009). Rational Design of Oral Modified-release Drug Delivery Systems. In Qiu, Y., Chen, Y. & Zhang G (Eds). *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice.* (pp 469-496). *Academic Press*, EUA.
- 73 Chien, Y. W. & Lin, S. (2007). Drug Delivery: Controlled Delivery. In Swarbrick, James (Ed). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.* (pp 1082 – 1103). *Informa Healthcare*, NY.
- 74 Lordi, N. (2001). Formas Farmacêuticas de libertação controlada. In Lanchman, L., Lieberman, H. & Kanig, J. (Eds). *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica. Fundação Calouste Gulbenkian*, Lisboa.
- 75 <http://www.pharmainfo.net/reviews/matrix-tablets-important-tool-oral-controlled-release-dosage-forms> (consultado em 27-05-2011)
- 76 Jamzad, S., *et al.* (2005). Analysis of macromolecular changes and drug release from hydrophilic matrix systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 292(1-2):75 - 85.

- 77 Conte, U., et al. (1995). *Tablets with controlled-rate release of active substances*. US Patent 5,422,123.
- 78 Déo, S., et al. (2011). Development of mesalazine pellets coated with methacrylic-derived polymer. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 47(1):103-109.
- 79 Dey, N., et al. (2008). Multiparticulate Drug Delivery Systems for Controlled Release. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 7(3):1067-1075.
- 80 Sung, K. C., et al. (1996). Effect of formulation variables on drug and polymer release from HPMC-based matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 142(1):53-60.
- 81 Colombo, P., et al. (2000). Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *Pharmaceutical Science and Technology Today*, 3 (6):198-204.
- 82 Brabander, C., et al. (2000). Matrix mini-tablets based on starch/microcrystalline wax mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 199(2):195–203.
- 83 Tiwari, S. B., et al. (2003). Controlled release formulation of tramadol hydrochloride using hydrophilic and hydrophobic matrix system. *AAPS Pharm Sci*, 4:Article 31.
- 84 Lamberti, G., et al. (2011). Controlled release from hydrogel-based solid matrices. A model accounting for water up-take, swelling and erosion. *International Journal of Pharmaceutics*, 407 (1-2):78– 86.
- 85 Liew, C. V., et al. (2006). Evaluation of sodium alginate as drug release modifier in matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 309(1-2):25–37.
- 86 Campos-Aldrete, M. E. & Villafuerte-Robles, L. (1997). Influence of the viscosity grade and the particle size of HPMC on metronidazole release from matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 43(2):173- 178.
- 87 Pham, A. T. & Lee, P. I. (1994). Probing the mechanisms of drug Release from Hydroxypropylmethyl Cellulose Matrices. *Pharmaceutical Research*, 11(10):1379-1384.
- 88 Khanvilkar, K. H., et al. (2002). Influence of Hydroxypropyl Methylcellulose Mixture, Apparent Viscosity, and Tablet Hardness on Drug Release Using a 2<sup>3</sup> Full Factorial Design. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 28(5):601–608.
- 89 Conti, S., et al. (2007). Matrices containing NaCMC and HPMC 2. Swelling and release mechanism study. *International Journal of Pharmaceutics*, 333 (1-2):143– 151.
- 90 Miranda, A., et al. (2006). Study of the critical points of HPMC hydrophilic matrices for controlled drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 311(1-2):75–81.
- 91 [http://www.elementoorganika.ru/files/metolose\\_sr.pdf](http://www.elementoorganika.ru/files/metolose_sr.pdf) (consultado em 05-05-2011)

- 92 Siepmann, J. & Peppas, N. A. (2001). Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48(2-3):139–157.
- 93 Dewan, I., *et al.* (2008). Studies on Swelling Behavior of HPMC based Matrix Tablets by the Application of Digital Imaging Technique. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(2):169-175.
- 94 Colombo, P., *et al.* (1999). Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) matrices containing a soluble drug. *Journal of Controlled Release*, 61(1-2):83–91.
- 95 Fu, X. C., *et al.* (2004). Prediction of drug release from HPMC matrices: effect of physicochemical properties of drug and polymer concentration. *Journal of Controlled Release*, 95(2):209– 216.
- 96 Maghsoodi, M., *et al.* (2008). Effect of formulation variables on Phenobarbital release from HPMC matrices. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(3):181-188.
- 97 Leskinen, J. T., *et al.* (2011). Monitoring of swelling of hydrophilic polymer matrix tablets by ultrasound techniques. *International Journal of Pharmaceutics*, 404 (1-2):142–147.
- 98 Rajabi-Siahboomi, A. R., *et al.* (1994). Structure and behaviour in hydrophilic matrix sustained release dosage forms: 2. NMR-imaging studies of dimensional changes in the gel layer and core of HPMC tablets undergoing hydration. *Journal of Controlled Release*, 31(2):121-128.
- 99 Sangalli, M. E., *et al.* (2004). Different HPMC viscosity grades as coating agents for an oral time and/or site-controlled delivery system: a study on process parameters and in vitro performances. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22(5):469–476.
- 100 Nazzal, S., *et al.* (2007). A novel texture-probe for the simultaneous and real-time measurement of swelling and erosion rates of matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 330(1-2):195–198.
- 101 Charalambopoulou, G. Ch., *et al.* (2001). Numerical and experimental investigation of the diffusional release of a dispersed solute from polymeric multilaminate matrices. *Journal of Controlled Release*, 70(3):309–319.
- 102 Tanaka, T. & Fillmore, D. J. (1979). Kinetics of swelling of gels. *Journal of Chemical Physics*, 70(3):1214-1218.
- 103 Konrad, R., *et al.* (1998). The use of ultrasound and penetrometer to characterize the advancement of swelling and eroding fronts in HPMC matrices. *International Journal of Pharmaceutics*, 163(1-2):123–131.

- 104 Barba, A. A., *et al.* (2009). Swelling of cellulose derivative (HPMC) matrix systems for drug delivery. *Carbohydrate Polymers*, 78(3):469–474.
- 105 Wan, L. S., *et al.* (1995). Matrix swelling: A simple model describing extent of swelling of HPMC matrices. *International Journal of Pharmaceutics*, 116(2):159-168.
- 106 Siepmann, J., *et al.* (1999). HPMC-Matrices for controlled drug delivery: a new model combining diffusion, swelling, and dissolution mechanisms and predicting the release kinetics. *Pharmaceutical Research*, 16(11):1748-1756.
- 107 Ghimire, M., *et al.* (2010). In-vitro and in-vivo erosion profiles of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) matrix tablets. *Journal of Controlled Release*, 147(1):70–75.
- 108 Kavanagh, N. & Corrigan, O. (2004). Swelling and erosion properties of hydroxypropylmethylcellulose (Hypromellose) matrices—influence of agitation rate and dissolution medium composition. *International Journal of Pharmaceutics*, 279(1-2):141–152.
- 109 Viridén, A., *et al.* (2011). The consequence of the chemical composition of HPMC in matrix tablets on the release behaviour of model drug substances having different solubility. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 77(1):99–110.
- 110 Williams, D. H., *et al.* (2010). Designing HPMC matrices with improved resistance to dissolved sugar. *International Journal of Pharmaceutics*, 401(1-2):51–59.
- 111 Talukdar, M. M. & Kinget, R. (1995). Swelling and drug release behaviour of xanthan gum matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 120(1):63-72.
- 112 Levina, M. & Rajabi-Siahboomi, A. R. (2004). The Influence of Excipients on Drug Release from Hydroxypropyl Methylcellulose Matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 93(11):2746-2754.
- 113 Yang, L., *et al.* (1998). Determination of continuous changes in the gel layer thickness of Poly(ethylene oxide) and HPMC tablets undergoing hydration: a texture analysis study. *Pharmaceutical Research*, 15(12):1902-1906.
- 114 Webb, P. & Orr, C. (Eds), (1997). Analytical Methods in Fine Particle Technology. (pp 1-16; 53;193-216). *Micromeritics*, EUA.
- 115 Viana, M., *et al.* (2002). About pycnometric density measurements. *Talanta*, 57(3):583-593.
- 116 Moura, M. J. & Figueiredo, M. M. (2002). Aplicação das Técnicas de Picnometria de Gás e de Porosimetria de Mercúrio à Caracterização da Madeira de *E. globulus*. *Silva Lusitana*, 10(2):207-216.

- 117 Santos, H., *et al.* (2006). Obtenção de *pellets* por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte II. Avaliação das características físicas de *pellets*. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 42(3):309-318.
- 118 Amidon, G., Secreast, P. & Mudie, D. (2009). Particle, Powder, and Compact Characterization. In Qiu, Y., Chen, Y. & Zhang G (Eds). *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*. (pp 167-186). *Academic Press*, EUA.
- 119 Sing, K. (2001). The use of nitrogen adsorption for the characterisation of porous materials. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 187-188:3-9.
- 120 He, G. (2009). Integration of Physical, Chemical, Mechanical, and Biopharmaceutical Properties in Solid Oral Dosage Form Development. In Qiu, Y., Chen, Y. & Zhang G (Eds). *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*. (pp 87-117). *Academic Press*, EUA.
- 121 Campen, L. & Venthoye, G. (2007). Inhalation: Dry Powder. In Swarbrick, James (Ed). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. (pp 2077 – 2091). *Informa Healthcare*, NY.
- 122 Fell, J. (2002). Surface and interfacial phenomena. In Aulton (Ed). *Pharmaceutics, The science of dosage form design*. (pp 59-69). *Churchill Livingstone*, NY.
- 123 Davies, P. & Newton, J. M. (1996). Mechanical Strength. In Alderborn, G. & Nystrom, C. (Eds). *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. (pp 165-190). *Informa Healthcare*, NY.
- 124 Rowe, R. & Roberts, R. (1996). Mechanical Properties. In Alderborn, G. & Nystrom, C. (Eds). *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. (pp 283 - 322). *Informa Healthcare*, NY.
- 125 [http://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB3112168\\_EN.htm](http://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB3112168_EN.htm) (consultado em 26-07-2011)
- 126 <http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics1105.htm> (consultado em 26-07-2011)
- 127 <http://www.infarmed.pt/prontuario/framenavegaarvore.php?id=119> (consultado em 26-07-2011)
- 128 Hirsh, J., *et al.* Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. *CHEST*, 119(1):8-25.
- 129 <http://www.people.vcu.edu/~urdesai/cou.htm> (consultado 25-07-2011)